

Synthese und Reaktivität fluorierter Allylkohole

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Chemie

der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Lukas Zygalski

aus Rotenburg an der Fulda

Marburg/Lahn 2020

Die vorliegende Arbeit wurde am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Ulrich Koert

In der Zeit von Juli 2016 bis Mai 2020 angefertigt.

Vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg

(Hochschulkennziffer 1180)

als Dissertation angenommen am: 30.06.2020

Erstgutachter: Prof. Dr. Ulrich Koert

Zweitgutachter: Prof. Dr. Paultheo von Zezschwitz

Eingereicht am: 20.05.2020

Tag der mündlichen Prüfung: 01.07.2020

Lukas Zygalski

Wissenschaftlicher Werdegang

07/2016 – 05/2020	Promotionsstudium, Philipps-Universität Marburg Arbeitsgruppe Prof. Dr. U. Koert
10/2013 – 06/2016	Masterstudium Chemie, Philipps-Universität Marburg Masterarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. U. Koert
10/2010 – 08/2013	Bachelorstudium Chemie, Philipps-Universität Marburg Bachelorarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. G. Hilt

Publikationen

L. Selter, L. Zygalski, E. Kerste, U. Koert; *Synthesis* **2017**, 49, 17.

L. Zygalski, C. Middel, K. Harms, U. Koert; *Org Lett.* **2018**, 20, 5071.

Danksagung

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Ulrich Koert für die ausgezeichnete Betreuung während meiner Doktorarbeit. Sowohl die vielen persönlichen Ratschläge, als auch die Arbeitsgruppenseminare haben mir sehr geholfen. Zudem bedanke ich mich für die interessante Themenstellung meiner Doktorarbeit und die hervorragenden experimentellen Bedingungen.

Herrn Prof. Dr. Paultheo von Zezschwitz danke ich für die Bereitschaft zur Übernahme des Zweitgutachtens.

Martina Pfeiffer danke ich für die Abnahme vieler organisatorischer Dinge, die mir das Leben um einiges leichter gemacht haben. Du bist mit deiner rücksichtsvollen Art für den Arbeitskreis sehr wichtig und hast auch für mich immer ein offenes Ohr gehabt. Vielen Dank dafür.

Den Mitarbeitern der Serviceabteilungen des Fachbereichs Chemie und insbesondere der NMR- und Massenspektrometrie-Abteilung gilt ein Dank für die zügige und zuverlässige Arbeit.

Meinen Laborkollegen Lars Selter, Marcus Müller, Christoph Middel und Matthias Tripp danke ich für die tolle Zeit im Labor. Es hat immer viel Spaß gemacht mit euch zusammenzuarbeiten und über Chemie, aber hauptsächlich über andere Dinge, zu reden. Christoph Middel danke ich außerdem für die vielen Diskussionen zu unserem gemeinsamen Thema, die mir, und hoffentlich auch dir, weitergeholfen haben. Matthias Tripp danke ich besonders für die vielen lustigen Gespräche, aufbauenden Worte und deine gute Laune, die zu einer tollen Arbeitsatmosphäre beigetragen haben.

Allen Mitgliedern des Arbeitskreises (und auch des Arbeitskreises Zezschwitz) gilt ein Dank für die schöne Zeit im Labor, aber vor allem auch die spaßige Zeit außerhalb der Arbeit. Namentlich waren das in den letzten Jahren: Jannick Meinecke, Philipp Hofmann, Theodor Peez, Veronika Schmalz, Oliver Czech, Matthias Tripp, Christoph Middel, Peter Sušnik, Michel Blitz, Frederic Wagner, Timon Kurzawa, Eric Kerste, Niklas Klangwart, Paul Nikodemiak, Stephan Weidemüller, Juliane Gaß und Paul Beller. Ich habe die Zeit mit euch sehr genossen und bin sicher, dass nächstes Jahr beim Chemikerturnier der AK 36 den Pokal in die Höhe strecken wird.

Meinen Bachelorantinnen Caroline Kalf und Johanna Wallbaum danke ich für ihr Engagement an meiner Forschung. Ich hoffe, ich konnte euch auch etwas mitgeben, das euch auf eurem weiteren Weg hilft.

Meinen Freunden danke ich für die schönen Stunden, die wir außerhalb der Universität verbracht haben. Ob beim Fussball, auf Feiern oder an gemütlichen Abenden, die Jahre/Jahrzehnte mit euch waren immer lustig und ich hoffe, dass wir auch in Zukunft weiterhin Zeit finden, die wir zusammen verbringen können.

Meiner Familie danke ich für die moralische Unterstützung während meines gesamten Studiums. Ihr seid eine Konstante in meinem Leben und ich wäre ohne euch sicher nicht dort, wo ich jetzt bin.

Mein größter Dank geht an meine Freundin Selly, die mir in jeder Lebenssituation beiseite steht. Vielen Dank für die vielen schönen Tage und die aufmunternden Worte in schlechten Momenten. Ich freue mich auf unsere gemeinsame Zukunft.

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius	DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
Å	Ångström	DMF	Dimethylformamid
Ac	Acetyl	DMPU	Dimethylpropylenharnstoff
acac	Acetylaceton	<i>dr</i>	<i>Diastereomeric ration</i>
Aliph	Aliphatisch		(Diastereomerenverhältnis)
APCI	chemische Ionisierung bei Atmosphärendruck	EDG	<i>Electron donating group</i> (Elektronenschiebende Gruppe)
aq	<i>aqueous</i> (wässrig)		
Ar	Aromatisch	<i>ee</i>	<i>Enantiomeric excess</i> (Enantiomerenüberschuss)
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol		
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	EI	Elektronenstoß-Ionisierung
Bu	Butyl	Eq	Äquivalent
Calcd.	<i>Calculated</i> (Berechnet)	ESI	Elektrospray-Ionisierung
CDI	Carbonyldiimidazol	Et	Ethyl
COD	Cyclooctadien	<i>Et al.</i>	<i>Et alia</i> (und andere)
Cy	Cyclohexyl	EWG	<i>Electron withdrawing group</i> (Elektronenziehende Gruppe)
δ	Chemische Verschiebung		
d	Duplett (NMR)		
DABCO	1,4-Diazabicyclo- (2.2.2)octan	g	Gramm
Db	Doppelbindung	GC	Gaschromatographie
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid	h	Stunde
DFT	Diskrete Fourier Transformation	HMBC	<i>Heteronuclear multiple bond correlation</i>

HPLC	<i>High performance liquid</i>	m/z	Masse/Ladung
	<i>Chromatography</i>	Me	Methyl
HRMS	<i>High resolution mass</i>	MeCN	Acetonitril
	<i>spectrometry</i>	min.	Minute
HSQC	<i>Heteronuclear single</i>	m.p.	<i>Melting point</i>
	<i>quantum coherence</i>		(Schmelzpunkt)
Hz	Hertz	Ms	Mesyl
<i>i</i> Pr	<i>Isopropyl</i>	MS	Molsieb
IR	Infrarotspektroskopie	<i>n</i>	<i>normal</i> (unverzweigt)
<i>J</i>	Kopplungskonstante	NaBH ₄	Natriumborhydrid
K	Kelvin	NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
L	Liter	NMR	Kernresonanzspektroskopie
L	Ligand	Nu	Nukleophil
LDA	Lithiumdiisopropylamin	<i>p</i>	<i>Para</i>
LG	<i>Leaving Group</i>	ρ	Dichte
	(Abgangsgruppe)	Pin	Pinakol
LiAlH ₄	Lithiumaluminiumhydrid	Ph	Phenyl
LS	LEWIS Säure	PMB	<i>para</i> Methoxybenzyl
m	Meter	ppm	<i>Parts per million</i>
m	Medium (Mittel) (IR)	q	Quartett (NMR)
m	Multiplett (NMR)	quant.	Quantitativ
M	Molar	R	Rest
M	Metall	rac	Racemisch
M	Molare Masse	R _f	Retentionsfaktor
M	Multiplizität (NMR)		

rt	<i>room temperature</i>
	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR)
s	Strong (IR)
s.r.	<i>specific rotation</i>
t	Triplett (NMR)
<i>t</i>	<i>Tertiär</i>
TBS	<i>tert</i> Butyldimethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TLC	<i>Thin layer chromatography</i>
	(Dünnschichtchromato- graphie)
TMS	Trimethylsilyl
w	Weak

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Fluor in der medizinischen Chemie	1
1.2	Fluorierungsreagenzien in der organischen Chemie	3
1.3	Hydrofluorierung	6
1.4	Übergangsmetall katalysierte Allylsubstitution	9
2	Zielsetzung	18
3	Synthesedurchführung	20
3.1	Darstellung der 3-Fluorallylalkohole	20
3.1.1	Darstellung der Inone	20
3.1.2	Hydrofluorierung der Inone	24
3.1.3	Reduktion der β -Fluorenone	32
3.2	Funktionalisierung der 3-Fluorallylalkohole	38
3.3	Darstellung von 3-Fluorallylnitrilen	44
3.3.1	Nukleophile Substitution	45
3.3.2	LEWIS-Säure induzierte Einführung des Nitrils	47
3.3.3	Übergangsmetall katalysierte Allylcyanierung	50
3.4	Darstellung der 3-Fluorcarbonsäure	61
4	Zusammenfassung und Ausblick	62
5	Summary	64
6	Experimenteller Teil	66
6.1	Vorbemerkungen zum experimentellen Teil	66
6.2	General Procedures	70
6.3	Experimental and Characterization Data	74
7	Kristallographische Daten	181
8	Literaturverzeichnis	183

1 Einleitung

1.1 Fluor in der medizinischen Chemie

Die Bedeutung von Fluor in der organischen Chemie hat in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen. Die Gründe dafür sind vielseitig, einige sollen hier am Beispiel von Fluor in der medizinischen Chemie vorgestellt werden.

Vor den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts spielte Fluor in der medizinischen Chemie überhaupt keine Rolle. Ein Grund dafür könnte sein, dass es im Gegensatz zu den anderen Halogenen^[1] fast keine fluorierten Naturstoffe gibt.^[2] Dies ist auf den ersten Blick verwunderlich, da Fluor das 13. häufigste Element der Erdkruste darstellt. Jedoch existiert das meiste Fluor in unlöslichen Salzen wie Flussspat (CaF_2) oder Kryolith (Na_3AlF_6).^[3] Die Monofluoressigsäure, die als erster fluorhaltiger Naturstoff 1943 isoliert wurde,^[4] zeigte zusätzlich noch eine toxische Wirkung,^[4,5] sodass die Synthese fluorhaltiger Wirkstoffe wenig Erfolg versprechend war.

In der Mitte der 50er Jahre führten FRIED und SABO eine systematische Studie über 9 α -halogenierte Cortisonderivate durch^[6] und konnten wenig später feststellen, dass das in 9-Position fluoriierte Derivat, auch bekannt als Fludrocortison (**1**) (*Abbildung 1*), eine um den Faktor 10 erhöhte Glucocorticoid-Aktivität aufweist.^[7] Wenig später synthetisierten HEIDELBERGER *et al.* 5-Fluoruracil (**2**)^[8] (*Abbildung 1*), ein in 5-Position fluoriiertes Pyrimidinderivat, welches über kanzerogene Eigenschaften verfügt.^[9]

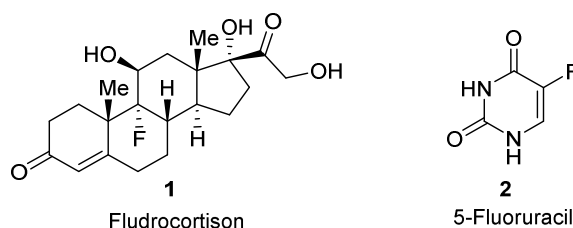


Abbildung 1: Fludrocortison (**1**) und 5-Fluoruracil (**2**), die ersten fluorhaltigen Wirkstoffe in der medizinischen Chemie.

Diese beiden Moleküle waren der Startschuss für die Einführung von Fluor in Wirkstoffe. So enthielten in den 70er Jahren 2% aller auf dem Markt erhältlichen Wirkstoffe mindestens ein Fluor, während es 2014 schon ca. 25% waren.^[3] Darunter auch sehr bekannte Medikamente wie Atorvastatin (**3**) (*Abbildung 2*), besser bekannt unter dem Namen Lipitor®. Atorvastatin (**3**) wird eingesetzt, um erhöhte Blutfettwerte zu behandeln^[10] und war 2008 das Medikament, das

Einleitung

weltweit den höchsten Umsatz einbrachte.^[3] Ein weiteres bekanntes fluorhaltiges Medikament ist Ciprofloxacin (**4**) (Abbildung 2), welches antibakterielle Eigenschaften besitzt und als vielseitig anwendbares Antibiotikum eingesetzt wird.^[11]

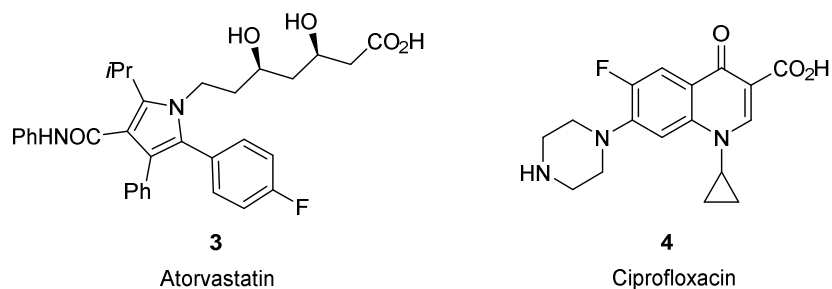


Abbildung 2: Atorvastatin (**3**) und Ciprofloxacin (**4**), zwei der bekanntesten fluorhaltigen Medikamente.

Es gibt viele Gründe dafür, warum Fluor in der medizinischen Chemie mittlerweile sehr häufig eingesetzt wird.^[12] Einer davon ist der Einfluss des Fluors auf den pK_s -Wert der Moleküle. Durch die hohe Elektronegativität des Fluors kann sich der pK_s -Wert von funktionellen Gruppen in Nachbarschaft (z.B. Aminen) um mehrere Größenordnungen ändern.^[13] Dies wird unter anderem genutzt, um die Bioverfügbarkeit von Verbindungen durch eine orale Aufnahme zu erhöhen.^[14]

Ein weiterer Grund ist der Einfluss des Fluors auf die Lipophilie der Verbindung. Jedoch ist die generelle Aussage, dass Fluor die Lipophilie einer Verbindung erhöht nicht korrekt, da eine Monofluorierung von gesättigten Alkylketten auch zu einer Erniedrigung der Lipophilie führen kann. Allerdings werden sowohl fluorierte Aromaten, als auch polyfluorierte Verbindungen häufig eingesetzt, um die Lipophilie von Verbindungen zu erhöhen.^[15] Dies kann wiederum zu einer verbesserten Aufnahme in die Zelle führen, was eine verbesserte Bioaktivität zur Folge hat.^[16]

Fluor kann auch verwendet werden, um die metabolische Stabilität eines Medikaments zu erhöhen und damit die Effektivdosis zu verringern. Dabei wird eine metabolisch labile funktionelle Gruppe, wie eine aromatische Methoxygruppe, durch ein Fluor^[17] oder eine fluorhaltige Gruppe^[18] ersetzt, wodurch der oxidative metabolische Abbau verlangsamt wird.

Aspekte wie die fluorinduzierte Änderung der Konformation^[19] oder der Einfluss des Fluors auf den Mechanismus der Inhibierung^[20] werden hier nicht gesondert betrachtet. All diese Faktoren führten zu einem erhöhten Interesse an Fluor in der medizinischen Chemie.

1.2 Fluorierungsreagenzien in der organischen Chemie

Das erhöhte Interesse an Fluor in organischen Molekülen führte zu einem erheblichen Anstieg an Fluorierungsreagenzien. Die verwendeten Reagenzien können in nukleophile oder elektrophile Fluorierungsreagenzien eingeteilt werden. Aufgrund der Vielzahl an Reagenzien werden folgend nur einige beispielhaft aufgeführt.

Nukleophile Fluorierungsreagenzien

Die Synthese von aliphatischen Fluoriden kann über die Reaktion von aliphatischen Halogenen **10** mit verschiedenen nukleophilen Fluorierungsreagenzien erfolgen. Neben den schon früh bekannten FINKELSTEIN-Bedingungen^[21] können dazu auch Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF)^[22] oder Triethylamin Trihydrofluorid (TREAT · HF)^[23] verwendet werden. Auch die Umwandlung von aliphatischen Alkoholen **11** in Fluoride kann, dank speziell entwickelter Deoxofluorierungsreagenzien, realisiert werden. Für solche Reaktionen werden häufig 2,2-Difluor-1,3-dimethylimidazolidin (**5**, DFI)^[24], Diethylaminosulfurtrifluorid (**6**, DAST)^[25] oder dessen elektronenreicheres Derivat Bis(2-Methoxyethyl)aminosulfurtrifluorid (**7**, Deoxo-Fluor[®])^[26] verwendet (*Abbildung 3, Schema 1*). Auch die Synthese von CF₂-Gruppen aus Ketonen ist durch diese Reagenzien möglich.

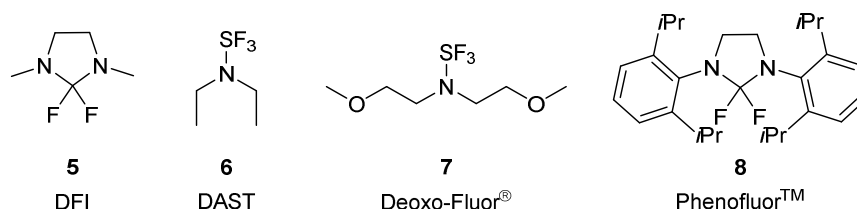
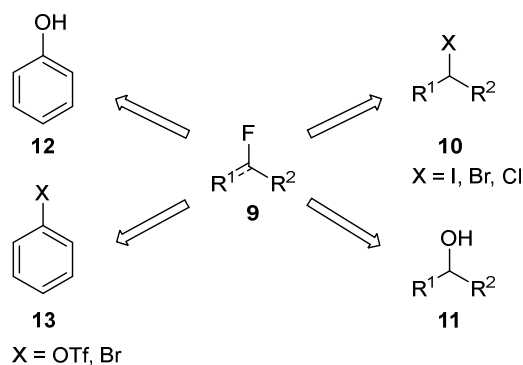


Abbildung 3: Verschiedene nukleophile Fluorierungsreagenzien.

Auch 1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)-2,2-difluoro-2,3-dihydro-1H-imidazole (**8**, Pheno-fluorTM)^[27] zeigt ähnliche Reaktivität, kann aber auch Phenole **12** in aromatische Fluoride überführen.^[28] Eine weitere Möglichkeit aromatische Fluoride herzustellen ist, neben der BALZ-SCHIEHMANN-Reaktion^[29], eine Übergangsmetall katalysierte Fluorierung. Dabei werden entsprechende Triflate^[30] oder Bromide^[31] Palladium katalysiert mit CsF als Fluoridquelle in aromatische Fluoride überführt (*Schema 1*).

Einleitung



Schema 1: Aufbau von C-F-Bindungen durch den Umsatz verschiedener Vorläufer (**10-13**) mit nukleophilen Fluorierungsreagenzien.

Elektrophile Fluorierungsreagenzien

Bei der elektrophilen Fluorierung wird formal ein Fluoronium-Ion (F^{+}) übertragen. Dieses F^{+} liegt zu keinem Zeitpunkt frei oder solvatisiert vor, jedoch wird die Schreibweise in der Literatur häufig so verwendet.^[32,33] Erste elektrophile Fluorierungen wurden mit elementarem Fluor durchgeführt, welches in der Anwendung gefährlich ist und spezielle Apparaturen zur Handhabung benötigt. Später wurden die ersten F^{+} -Träger entwickelt, Reagenzien die in der Lage sind Formal ein Fluoronium-Ion zu übertragen. Die ersten F^{+} -Träger (z.B. FCIO_3) waren selbst noch gasförmig und schwierig zu handhaben,^[34] später wurden dann aber Reagenzien entwickelt, die aus R_2NF oder R_3NF^{+} Strukturmotiven bestanden.^[32] So wurden nach und nach verschiedene elektrophile Fluorierungsreagenzien entwickelt, die einfach zu handhaben sind (meist stabile Salze) und eine milde elektrophile Fluorierung gewährleisten. Zu den bekanntesten Vertretern gehören *N*-Fluoropyridinium triflat (**14**)^[35], 1-Chloromethyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]-octane bis(tetrafluoroborat) (**15**), besser bekannt als Selectfluor[®],^[36] 1-Fluoro-4-hydroxy-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tetrafluoroborat) (**16**, NFTh)^[37] und *N*-Fluorobenzenesulfonimid (**17**, NFSi)^[38] (Abbildung 4).

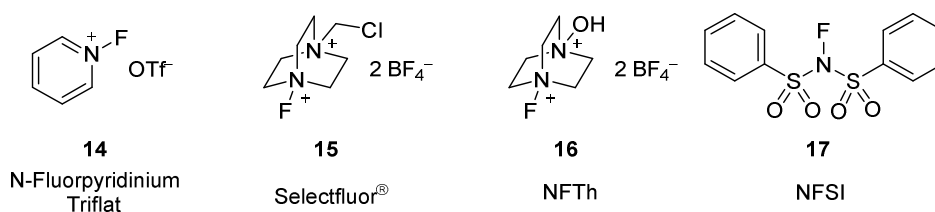
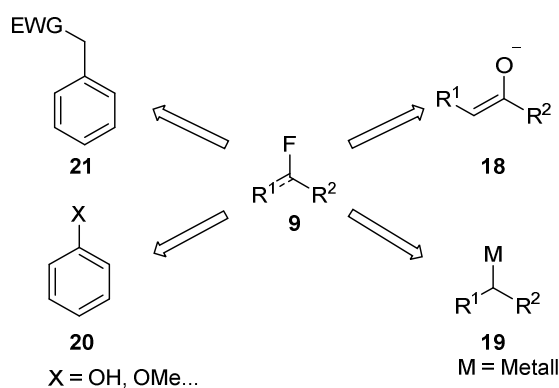


Abbildung 4: Verschiedene elektrophile Fluorierungsreagenzien.

Einleitung

Elektrophile Fluorierungsreagenzien können verwendet werden, um Ketone in α -Position zu fluorieren, elektrophile aromatische Substitutionen durchzuführen, Organometallverbindungen **19** in Fluoride umzuwandeln oder Fluor in gut stabilisierten benzyllischen Positionen einzuführen (*Schema 2*).^[34,36,38] Auch können elektronenreiche Doppelbindungen, wie Silylenolether, fluoriert werden.^[39] Des Weiteren kann NFTh Doppelbindungen in vicinale Fluoroamide überführen.^[37]

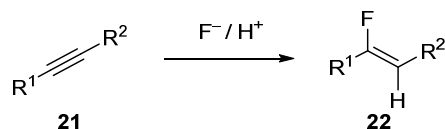


Schema 2: Aufbau von C-F-Bindungen durch den Umsatz verschiedener Vorläufer (**18-21**) mit elektrophilen Fluorierungsreagenzien.^[34,38]

Die Entwicklung neuer nukleophiler und elektrophiler Fluorierungsreagenzien führte zu einer selektiveren und sicheren Einführung von Fluor in organische Moleküle, die unter anderem auch für die “Late-Stage“-Fluorierung von Wirkstoffen eingesetzt werden kann.^[40]

1.3 Hydrofluorierung

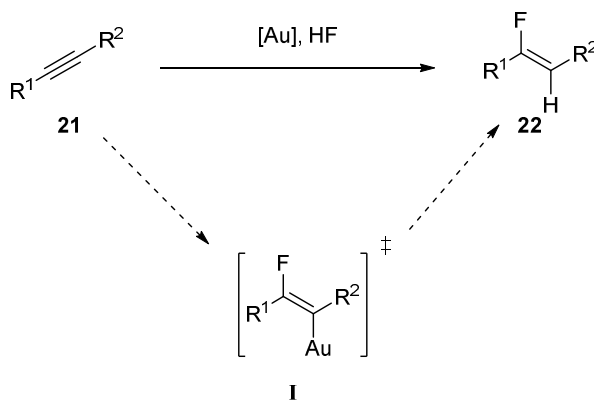
Die Hydrofluorierung ist eine Reaktion, bei der formal HF an Doppel- oder Dreifachbindungen addiert wird. Dabei werden, neben einer Ausnahme,^[41] üblicherweise ein nukleophiles Fluorierungsreagenz und ein Protonendonator eingesetzt.^[42] Obwohl auch die Hydrofluorierung von Alkenen interessante Aspekte aufweist,^[41–43] soll im Folgenden genauer auf die Hydrofluorierung von Alkinen **21** eingegangen werden (*Schema 3*).



Schema 3: Allgemeines Reaktionsschema für die Hydrofluorierung von Alkinen **21**.

Neben einiger anderer Möglichkeiten (z.B. Olefinierung^[44] oder Eliminierung^[45]) ist die Hydrofluorierung von Alkinen **21** ein Erfolg versprechendes Feld für die Herstellung von olefinischen Fluoriden.

Für die Hydrofluorierung von Alkinen **21** wird meist ein Übergangsmetallkatalysator als π -Säure eingesetzt. Dafür werden in den meisten Fällen Goldkatalysatoren verwendet. Bei diesen Reaktionen entsteht ein β -(Fluorovinyl)gold-Komplex **I** als Zwischenstufe, der von SADIGHI *et al.* 2007 isoliert und kristallographisch analysiert wurde (*Schema 4*).^[46]



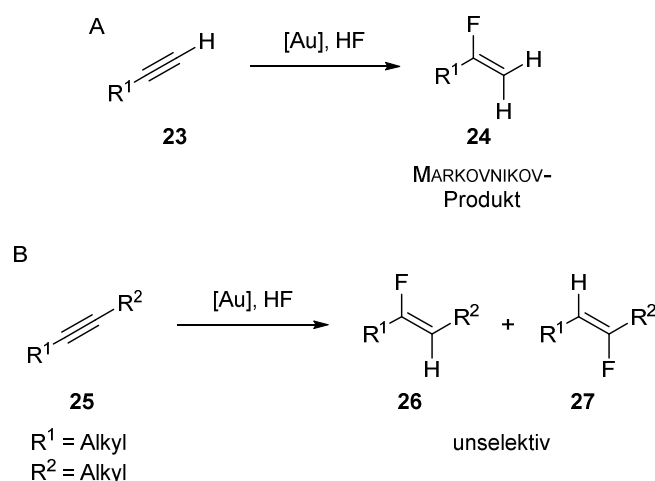
Schema 4: Die Gold katalysierte Hydrofluorierung von Alkinen verläuft über einen β -(Fluorovinyl)gold-Komplex **I**.

Im letzten Jahrzehnt wurden einige Gold katalysierte Hydrofluorierungen veröffentlicht. Die Goldkatalysatoren unterschieden sich dabei, jedoch wurde immer eine HF-Quelle als Hydrofluorierungsreagenz verwendet. Diese hat den Vorteil, dass ein nukleophiles Fluor und der Protonendonator in einem einzigen Reagenz vorliegen. Ein Nachteil ist jedoch die hohe

Einleitung

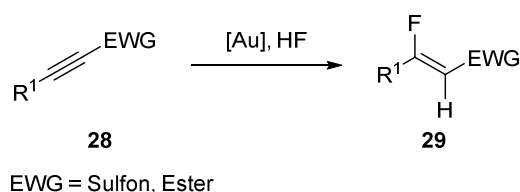
Toxizität, die von diesen Reagenzien ausgeht. Als HF-Quellen wurden Flusssäure,^[47] $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3 \text{HF}$,^[46,48,49] $\text{HF} \cdot \text{DMPU}$ ^[50] oder $\text{HF} \cdot \text{Pyridin}$ ^[51] eingesetzt.

Eines der größten Probleme dieser Gold katalysierten Hydrofluorierung ist die Regioselektivität der Reaktion. Die Regioselektivität von terminalen Alkinen **23** verläuft nach MARKOVNIKOV und damit selektiv (*Schema 5 A*).^[50] Die Hydrofluorierung von unsymmetrischen internen Alkinen **25** ist dagegen schwieriger. Gibt es keine Kontrolle durch das Substrat, kommt es zu Regioisomeren (**26** und **27**) und damit zu einer unselektiven Reaktion (*Schema 5 B*).



Schema 5: Terminale Alkine **23** werden nach MARKOVNIKOV hydrofluoriert (A), während es bei unsymmetrischen internen Alkinen **25** zu Regioisomeren kommen kann (B).

Die Regioselektivität von unsymmetrischen internen Alkinen **25** kann durch elektronenziehende Gruppen in α -Position zu dem Alkin gesteuert werden. HAMMOND *et al.* konnten dies für die regio- und stereoselektive Hydrofluorierung von Alkinsulfonen nutzen.^[51] Auch TOSTE *et al.* verwendeten, mit Estern in α -Position zu dem Alkin, eine elektronenziehende Gruppe für eine selektive Hydrofluorierung (*Schema 6*).^[49]

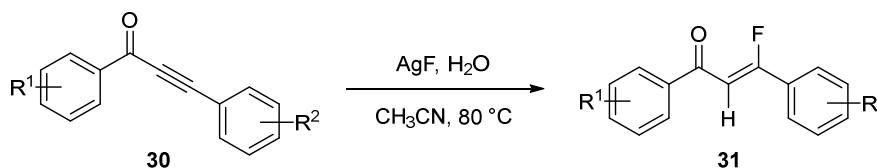


Schema 6: Die Regioselektivität der Hydrofluorierung von internen Alkinen **25** kann durch eine elektronenziehende Gruppe in α -Position zu dem Alkin gesteuert werden.

Eine Silber katalysierte Variante der Hydrofluorierung von Inonen **30** wurde von JIANG *et al.* beschrieben. Dazu wird mit Silberfluorid eine π -Säure und Fluorid-Quelle in einem Reagenz

Einleitung

eingesetzt. Als Protonendonator wird Wasser zu der Reaktion gegeben. Diese Hydrofluorierung wurde in der Literatur nur an aromatischen Inonen **30** angewandt (*Schema 7*).^[52]



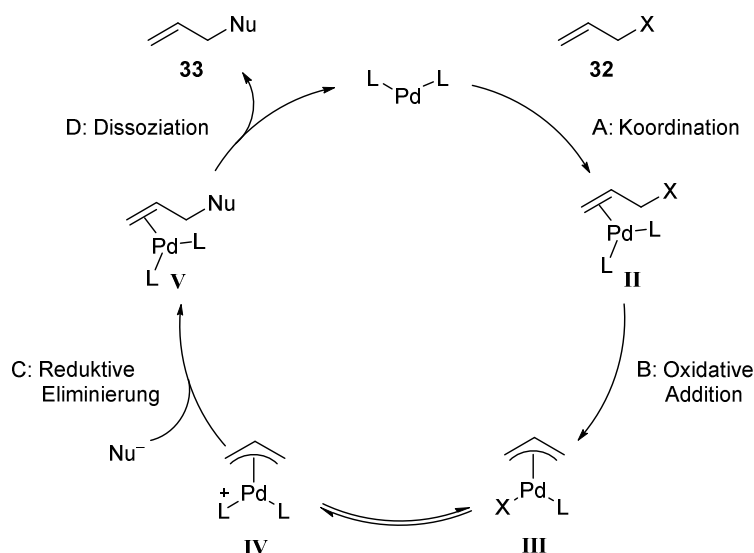
Schema 7: Silber katalysierte Hydrofluorierung von aromatischen Inonen **30** nach JIANG *et al.*^[52]

Der Vorteil dieser Reaktion ist, dass mit AgF ein Fluorierungsreagenz angewendet wird, das deutlich weniger toxisch ist als die HF -Quellen der Gold katalysierten Hydrofluorierung. Dafür muss das Silberreagenz, welches die Reaktion als π -Säure katalysiert, jedoch in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden. Des Weiteren wurde die Reaktion bisher nur an aromatischen Systemen eingesetzt. Die Verwendung von aliphatischen Inonen sowie ein möglicher Reaktionsmechanismus werden in *Kapitel 3.1.2* genauer betrachtet.

1.4 Übergangsmetall katalysierte Allylsubstitution

Die Übergangsmetall katalysierte Allylsubstitution wurde seit ihrer Entdeckung^[53] immer weiter entwickelt und ist mittlerweile ein wertvolles Werkzeug in der organischen Chemie. Sie bietet die Möglichkeit an Allylsystemen neue C-C-Bindungen zu bilden. Das noch immer am häufigsten eingesetzte Übergangsmetall ist Palladium (TSUJI-TROST-Reaktion), weshalb der Mechanismus am Beispiel einer Palladium katalysierten allylischen Substitution gezeigt werden soll.^[54]

Der Mechanismus beginnt mit der Koordination des Palladiumkatalysators an die Doppelbindung des allylischen Systems **32** (*Schema 8 A*). Daraufhin folgt eine oxidative Addition, welche die η^3 gebundene Zwischenstufe **III** zur Folge hat (*Schema 8 B*). Dieser liegt, durch Austausch der Liganden, im Gleichgewicht mit dem ionischen Komplex **IV** vor. Dieser ionische Komplex ist in der folgenden Chemie viel reaktiver und wird daher häufig als Zwischenstufe angegeben. Die oxidative Addition in Kombination mit dem Ligandenaustausch wird häufig auch einstufig als Ionisierung beschrieben.^[55] Es folgt der Angriff des Nukleophils, gefolgt von einer reduktiven Eliminierung zu Komplex **V** (*Schema 8 C*). Dieser führt nach Dissoziation zu dem Produkt der allylischen Substitution **33** und der Rückgewinnung des Katalysators (*Schema 8 D*).

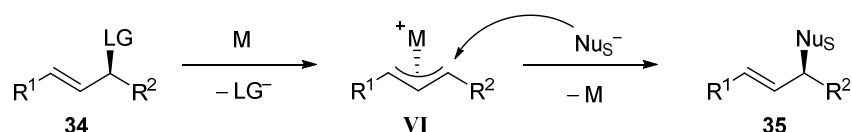


Schema 8: Beispielhafter Reaktionsmechanismus der allylischen Substitution.^[54]

Stereoselektivität der Allylsubstitution

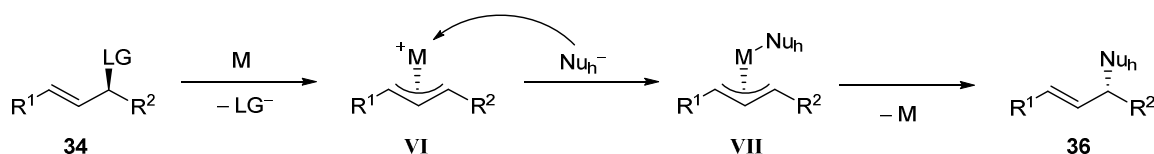
Die Stereoselektivität der Allylsubstitution ist abhängig von der Art des eingesetzten Nukleophils.^[56] Dabei wird zwischen weichen/stabilisierten ($pK_a < 25$) und harten/unstabilisierten ($pK_a > 25$) Nukleophilen unterschieden.^[57]

Bei der Ionisierung wird das Stereozentrum des Substrats **34** invertiert. Der Angriff von weichen Nukleophilen (Nu_S) erfolgt anschließend direkt am Allylsystem, was eine erneute Inversion zur Folge hat. Insgesamt erfolgt die Allylsubstitution mit weichen Nukleophilen also unter Retention des Stereozentrums (*Schema 9*).^[54,58,59]



Schema 9: Allgemeine stereoselektive Allylsubstitution mit weichen Nukleophilen.^[54,58]

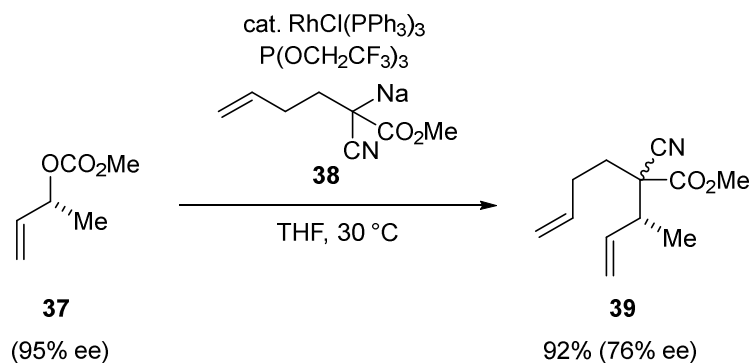
Auch bei der Allylsubstitution mit harten Nukleophilen (Nu_h) erfolgt im ersten Schritt eine Inversion des Stereozentrums durch die Ionisierung. Das harte Nukleophil reagiert nun aber erst mit dem Übergangsmetall zu einer weiteren Zwischenstufe **VII**,^[60] bevor eine reduktive Eliminierung, unter Erhalt der Stereoinformation, zum Produkt der Allylsubstitution führt. Dadurch verläuft die Allylsubstitution mit harten Nukleophilen unter Inversion des Stereozentrums (*Schema 10*).^[54,58,61–63]



Schema 10: Allgemeine stereoselektive Allylsubstitution mit harten Nukleophilen.^[58,61]

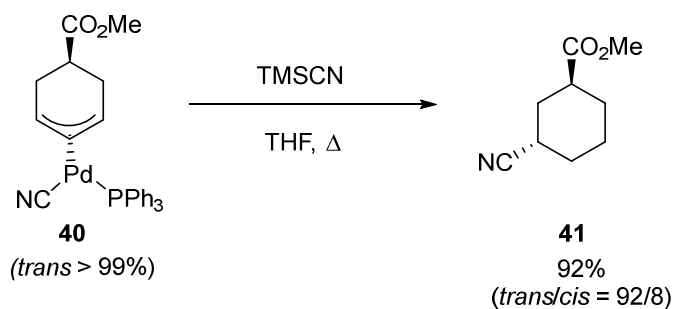
Obwohl viele Allylsubstitution von chiralen Substraten häufig ohne Verlust der Stereoinformation ablaufen,^[64] kann es auch zu Stereoerosion kommen.^[62,65] Zum Beispiel führte die Rhodium katalysierte Allylsubstitution eines chiralen Carbonats **37** (95% *ee*) von EVANS *et al.* zu einem Substitutionsprodukt **39** in deutlich schlechterem Enantiomerenüberschuss (*Schema 11*).^[65]

Einleitung



Schema 11: Die Rhodium katalysierte Allylsubstitution nach EVANS *et al.* führt zu Stereoerosion des chiralen Startmaterials **37**.^[65]

Auch die Palladium katalysierte Allylcyanierung von TSUJI *et al.* verlief mit einem Verlust an Stereoinformation. Dabei wurde selektiv die *trans*-Struktur des Palladium-Komplexes **40** isoliert und analysiert. Nach der Zugabe von TMSCN konnte bei höheren Temperaturen Nitril **41** in sehr guter Ausbeute aber einem schlechteren *trans/cis* Verhältnis von 92/8 erhalten werden (Schema 12).^[62]

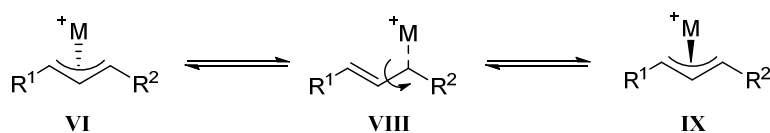


Schema 12: Bei der Umsetzung von Palladium-Komplex **40** mit TMSCN kann ein Verlust der Stereoinformation beobachtet werden.^[62]

Dieses Phänomen kann durch zwei unterschiedliche Mechanismen erklärt werden.^[58]

Die Zwischenstufe der Allylsubstitution wird zwar häufig als η^3 -Komplex **VI** beschrieben, kann jedoch auch zu einem η^1 -Komplex **VIII** isomerisieren (Schema 13). In einem solchen η^1 -Komplex **VIII** kann die freie Drehbarkeit der Einfachbindung zu einer Neuordnung der Substituenten und damit auch zu einem Verlust der Stereoinformation führen. Diese η^3 - η^1 - η^3 - oder auch π - σ - π -Isomerisierung^[57] wird häufig als Grund für den Verlust von Stereoinformation angegeben.^[66]

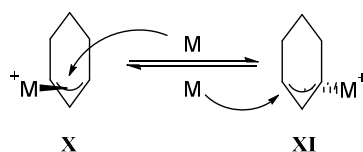
Einleitung



Schema 13: Mögliche mechanistische Erklärung für die Stereoerosion bei allylischen Substitutionen.^[57]

Da dieser Mechanismus allerdings die Stereoerosion von zyklischen Substraten nicht erklärt, weil dort eine Rotation um die Einfachbindung nicht erfolgen kann, wurde ein weiterer Mechanismus postuliert.^[67]

Die Zwischenstufe **X**, die nach der Ionisierung entsteht, kann durch ein weiteres Äquivalent des Übergangsmetalls S_N2-artig substituiert werden. Dabei würde sich die Stereoinformation invertieren (*Schema 14*). Dieser Mechanismus wurde untersucht und kann durch ein reaktives Substrat, eine geringe Katalysatormenge oder einen zweizähligen Liganden unterdrückt werden.^[68]

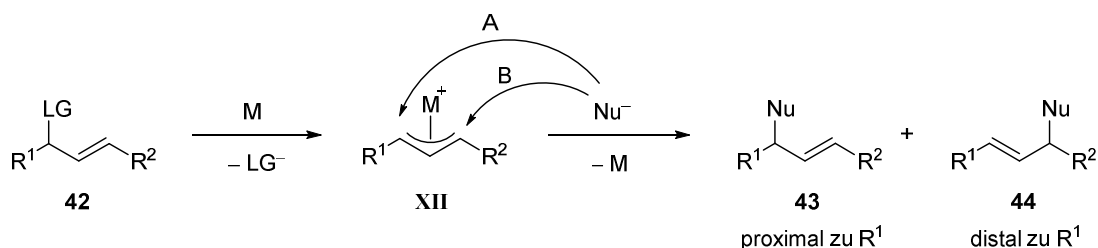


Schema 14: Alternativer Mechanismus für den Verlust der stereochemischen Information bei allylischen Substitutionen.^[67]

Obwohl beide beschriebenen Mechanismen zu einer Stereoerosion von skalemischen Startmaterialien führen, können auch positive Aspekte daraus gezogen werden. So können chirale Katalysatoren (bzw. chirale Liganden) verwendet werden, welche durch eben diese Mechanismen eine Vorzugskonformation einnehmen. Dies kann dazu genutzt werden, racemische Startmaterialien in skalemische Substitutionsprodukte zu überführen.^[58,69]

Regioselektivität der Allylsubstitution

Der in der Allylsubstitution gebildete η^3 -Komplex **XII** kann durch Nukleophile an zwei Stellen angegriffen werden. Zum einen an der Position, an der vorher die Abgangsgruppe war (*Schema 15 A*), was zu dem S_N2 -Produkt **43** führen würde. Zum anderen kann der Angriff in der γ -Position (*Schema 15 B*) erfolgen, was zu dem S_N2' -Produkt **44** führen würde.^[70] Die Substitutionsprodukte können auch relativ zu den Substituenten beschrieben werden. Greift das Nukleophil in α -Position zu einem Substituenten an entsteht das proximale-Produkt. Erfolgt der Angriff in γ -Position zu dem Substituenten entsteht das distale Produkt. In *Schema 15* ist das Nukleophil im Substitutionsprodukt **43** proximal zu dem Substituenten R^1 und im Substitutionsprodukt **44** ist das Nukleophil distal zu R^1 .

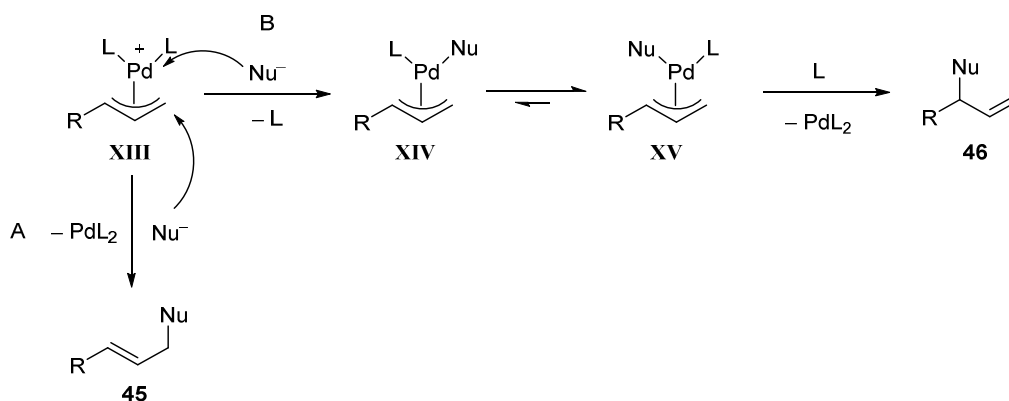


Schema 15: Der Angriff des Nukleophils am η^3 -Komplex kann an zwei Positionen erfolgen und zu den Regioisomeren **43** und **44** führen.^[70]

Die Regioselektivität der Allylsubstitution kann bei einer guten Seitenkettendifferenzierung über das eingesetzte Katalysatorsystem gesteuert werden. Eine Seitenkettendifferenzierung kann beispielsweise durch die Verwendung eines terminalen Allylsystems erreicht werden. Bei der Allylsubstitution von terminalen Systemen kann entweder das höher substituierte (verzweigte) oder das niedriger substituierte (lineare) Produkt entstehen.

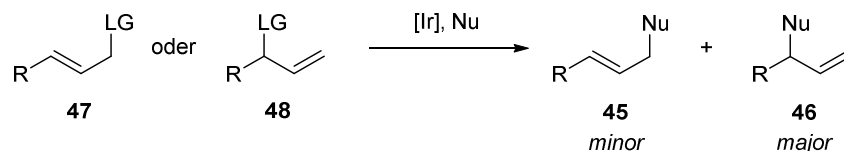
Die Verwendung eines Palladiumkatalysators in allylischen Substitutionen führt häufig zu den linearen Substitutionsprodukten. Diese Aussage lässt sich allerdings nur für Reaktionen mit weichen Nukleophilen treffen (*Schema 16 A*).^[70,71] Bei der Verwendung von harten Nukleophilen wird die Regioselektivität häufig umgedreht und es entsteht vermehrt das verzweigte Produkt.^[72,73] Dies ist darauf zurückzuführen, dass das harte Nukleophil erst am Palladium angreift. Da das Nukleophil häufig kleiner ist als die großen Liganden am Palladium, entsteht der Komplex **XV** in dem das Nukleophil auf der sterisch anspruchsvolleren Seite (der verzweigten Seite)^[72] steht und nach reduktiver Eliminierung auch an dieser Seite gebunden ist (*Schema 16 B*).

Einleitung



Schema 16: Regioselektivität der Palladium katalysierten allylischen Substitution mit weichen (A) und harten Nukleophilen (B).

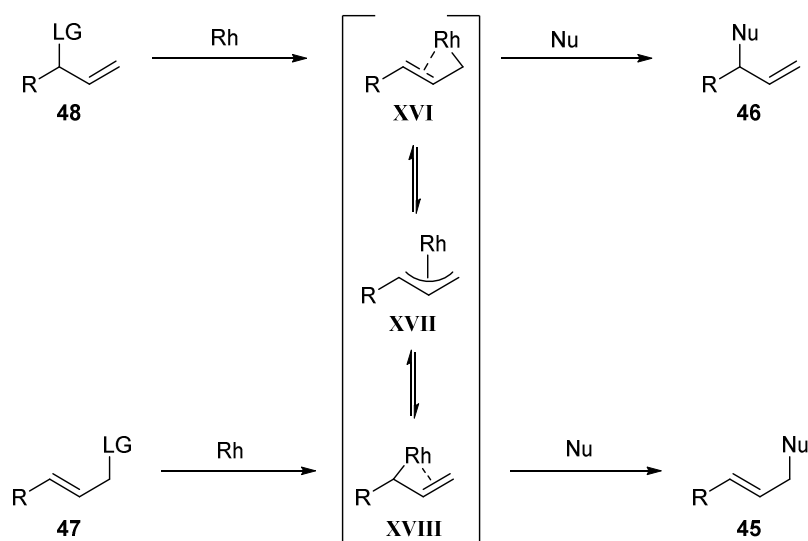
Die Verwendung von Iridium als Katalysator führt bevorzugt zu dem verzweigten Produkt **46** als Hauptregioisomer (Schema 17 major).^[74–76] Dabei werden häufig Iridiumkomplexe mit Phosphoramidit-^[75,76] oder Phosphit-Liganden^[77] verwendet. Dieses Phänomen wurde auch in mechanistischen Untersuchungen genauer betrachtet. Dabei wurde festgestellt, dass die oxidative Addition des Iridiumkomplexes an verzweigten Edukten **48** deutlich schneller ist als an linearen **47**. DFT-Berechnungen zeigten, dass auch der Angriff des Nukleophils an der verzweigten Position deutlich schneller ablaufen sollte als an der linearen.^[76,77]



Schema 17: Die Iridium katalysierte Allylsubstitution führt bevorzugt zum verzweigten Produkt **46**.

Rhodium als Katalysator in der allylischen Substitution ist regioselektiv betrachtet ein spezieller Fall. Unabhängig davon, ob eine Seitenkettendifferenzierung vorhanden ist oder nicht, wird bevorzugt das S_N2-Produkt gebildet.^[78,79] Dies ist darauf zurückzuführen, dass Allyl-Rhodium-Komplexe eher als η¹-Komplex vorliegen.^[80] In der Literatur wird dieser Komplex auch als Enyl-Zwischenstufe **XVI** beschrieben. Die Enyl-Zwischenstufe **XVI** führt zu einer Seitendifferenzierung, die durch die Position der Abgangsgruppe vorgegeben wird. EVANS *et al.* beschreiben, dass sowohl die Bildung des Enyl-Komplexes **XVI** als auch der Angriff des Nukleophils als S_N2'-Reaktion erfolgen, was insgesamt zu dem S_N2-Produkt führen würde (Schema 18). Allerdings ist auch eine zweifache S_N2-Reaktion denkbar (siehe Kapitel 3.3.3). Die Enylkomplexe **XVI** und **XVIII** können zwar über eine η³-Zwischenstufe **XVII**

ineinander überführt werden, allerdings ist der Angriff des Nukleophils (abhängig von Substrat und Katalysatorsystem) oft schneller als die $\eta^1\text{-}\eta^3\text{-}\eta^1$ Isomerisierung.^[57]

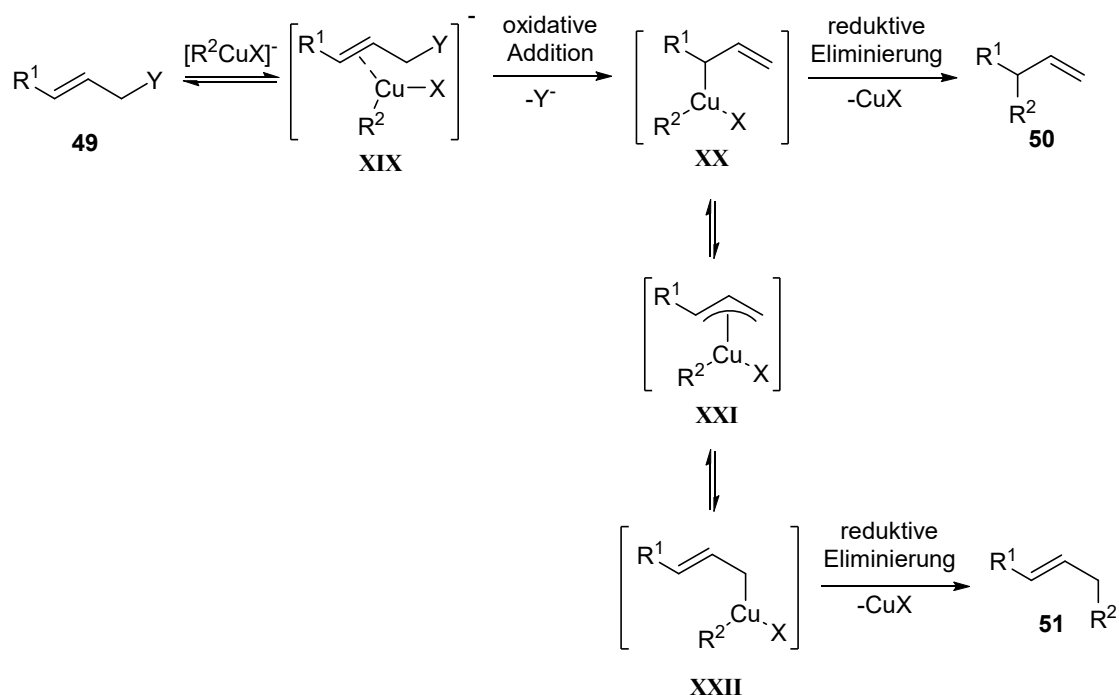


Schema 18: Mechanistische Erklärung für die S_N2 -Selektivität der Rhodium katalysierten allylischen Substitution.^[57]

Rhodium ergibt zwar bevorzugt das S_N2 -Produkt, jedoch wird substratabhängig auch das S_N2' -Produkt in unterschiedlichen Ausbeuten erhalten. Vor allem bei primären allylischen Systemen **47** kann häufig ein Gemisch aus Regioisomeren beobachtet werden. Rhodium allein kann also nur selten eine perfekte Regioselektivität gewährleisten.^[78]

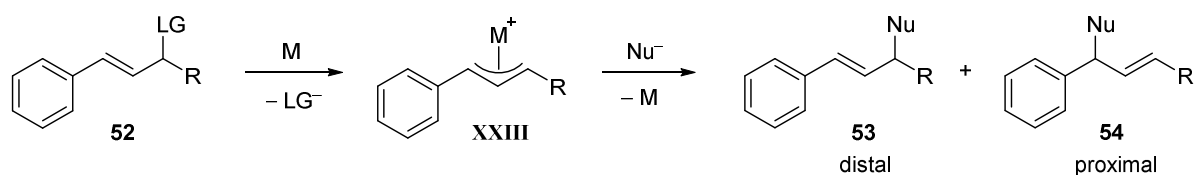
Die Regioselektivität von Kupfer in Allylsubstitutionen ist unter anderem abhängig von dem eingesetzten Katalysatorsystem.^[81] Dabei haben die Liganden am Kupfer einen Einfluss auf den Mechanismus der Reaktion. Nach der Koordination des Kupfers an die Doppelbindung führt die oxidative Addition zu dem σ -Komplex **XX** an dem das Kupfer an der S_N2' -Position lokalisiert ist. Elektronenarme Liganden (z.B. CN^- ^[82]) destabilisieren diesen Komplex, führen dadurch zu einer schnellen reduktiven Eliminierung und damit hauptsächlich zu dem S_N2' -Produkt **50**. Alkylische Liganden führen dagegen zu einem stabileren Komplex, der eine $\sigma\text{-}\pi\text{-}\sigma$ -Isomerisierung eingehen kann. In diesem Fall würde die reduktive Eliminierung an der sterisch weniger gehinderten Seite erfolgen (Schema 19).^[83]

Einleitung



Schema 19: Mechanismus der Kupfer katalysierten Allylsubstitution.^[83]

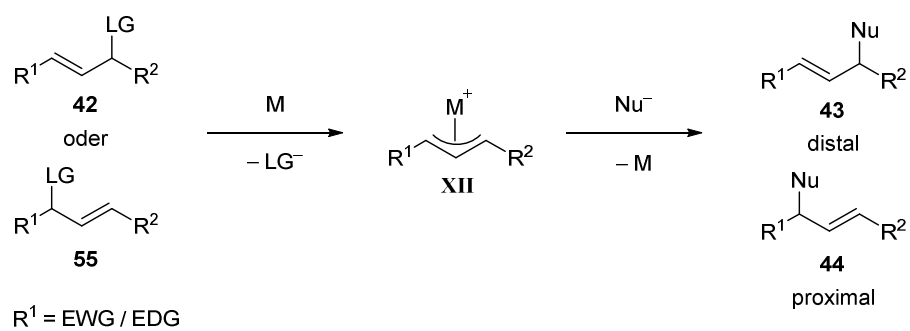
Neben dem Katalysatorsystem haben auch die Substituenten am allylischen System einen Einfluss auf die Regioselektivität der Reaktion.^[84] Da es keine Studie gibt, die den Einfluss der Substituenten unter gleichen Bedingungen betrachtet, ist ein Vergleich zwischen Substituenten schwierig. Allerdings können einige beobachtete Trends festgehalten werden. Konjugierende Substituenten in α -Position zu dem allylischen System, z.B. Aromaten^[71] (Schema 20), führen zu einer distalen Substitution, da die Doppelbindung anschließend in Konjugation zu dem Substituenten steht. Dies lässt auf einen späten, produktartigen Übergangszustand schließen.



Schema 20: Allylsubstitutionen an aromatischen Systemen bevorzugen eine distale Substitution.

Eine elektronenziehende CF_3 -Gruppe bevorzugt ebenfalls eine distale Substitution.^[85] Dagegen ist bei einer elektronenschiebenden Methoxygruppe der proximale Angriff bevorzugt (Schema 21).^[86] Diese Aussagen lassen sich allerdings nicht auf alle elektronenziehenden bzw. elektronenschiebenden Gruppen anwenden, da neben den elektronischen Effekten noch andere Faktoren wie z.B. Sterik und Katalysator die Selektivität der Reaktion beeinflussen und gegebenenfalls den elektronischen Einfluss übersteuern können.

Einleitung

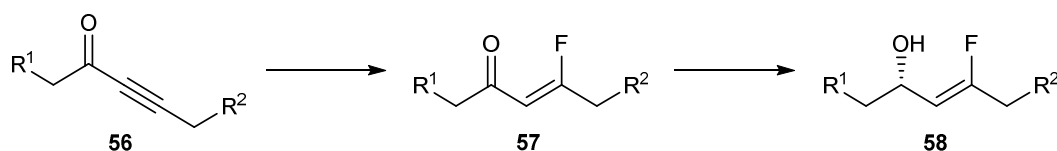


Schema 21: Die Regioselektivität der allylischen Substitution ist unter anderem abhängig von den elektronischen Eigenschaften der Substituenten am allylischen System.

2 Zielsetzung

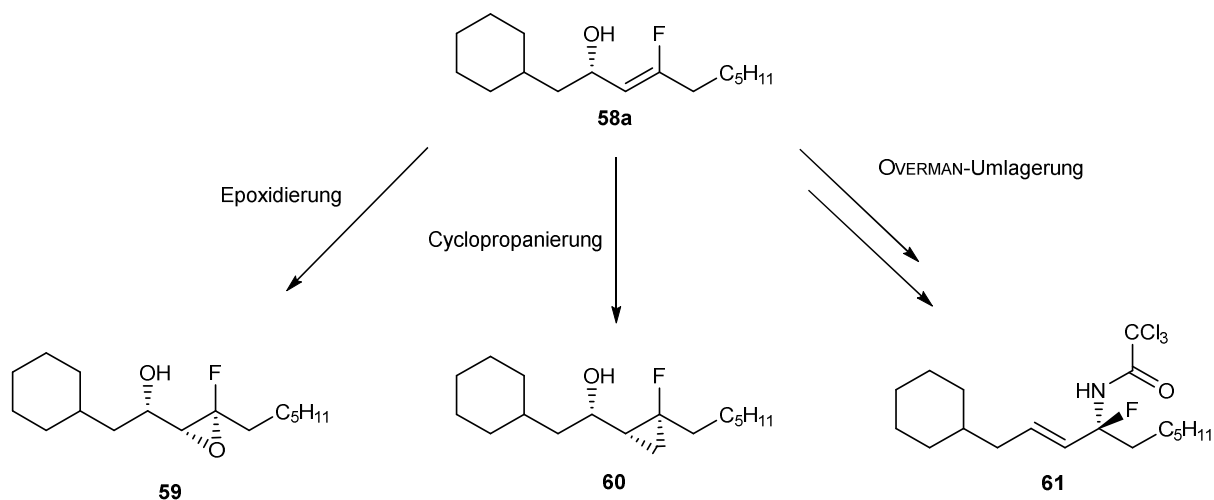
Die Synthese von fluorhaltigen Stereozentren ist, trotz aller Fortschritte in der Fluorchemie, noch immer eine Herausforderung. Ein Vorläufer für fluorhaltige Stereozentren könnten 3-Fluorallylalkohole **58** sein. Ziel der vorliegenden Arbeit war die asymmetrische Synthese solcher 3-Fluorallylalkohole **58** und die Untersuchung ihrer Reaktivität in Folgereaktionen.

Für die Synthese der 3-Fluorallylalkohole **58** sollte eine Methode zur Hydrofluorierung von enolisierbaren Alkinonen **56** gefunden werden, die möglichst selektiv abläuft und eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen aufweist. Die daraus entstehenden β -Fluorenone **57** sollten anschließend stereoselektiv zu den 3-Fluorallylalkoholen **58** reduziert werden (Schema 22).



Schema 22: Stereoselektive Darstellung von 3-Fluorallylalkoholen **51**.

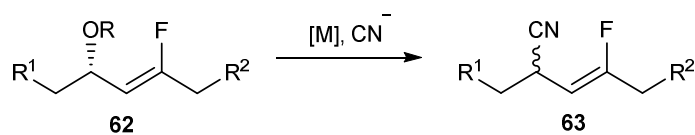
Ein 3-Fluorallylalkohol **58** stellt einen vielseitig einsetzbaren Synthesebaustein dar, der unter anderem für den Aufbau von fluorhaltigen Stereozentren benutzt werden kann. Daher sollten über stereoselektive Epoxidierung und Cyclopropanierung solche fluorhaltigen Stereozentren aufgebaut werden. Auch eine OVERMAN-Umlagerung des entsprechenden Trichloracetats sollte untersucht werden (Schema 23).



Schema 23: Folgechemie des fluorierten Allylalkohols **58a**.

Zielsetzung

Des Weiteren sollten Derivate der 3-Fluorallylalkohole **62** in einer Allylsubstitution eingesetzt werden, um 3-Fluornitrile **63** zu erhalten. Dabei sollte der Einfluss des Fluors auf die Reaktivität, die Regioselektivität und die Stereoselektivität der Reaktion untersucht werden (*Schema 24*).



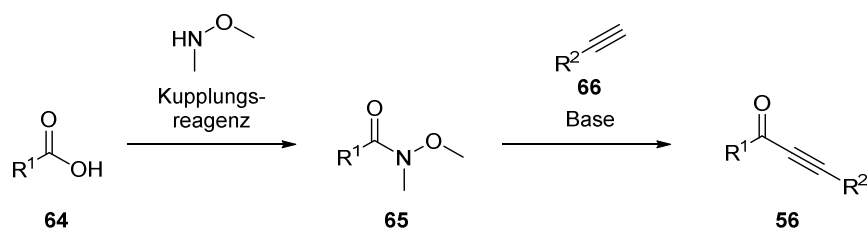
Schema 24: Allylcyanierung von fluorierten Allylalkoholderivaten **62**.

3 Synthesedurchführung

3.1 Darstellung der 3-Fluorallylalkohole

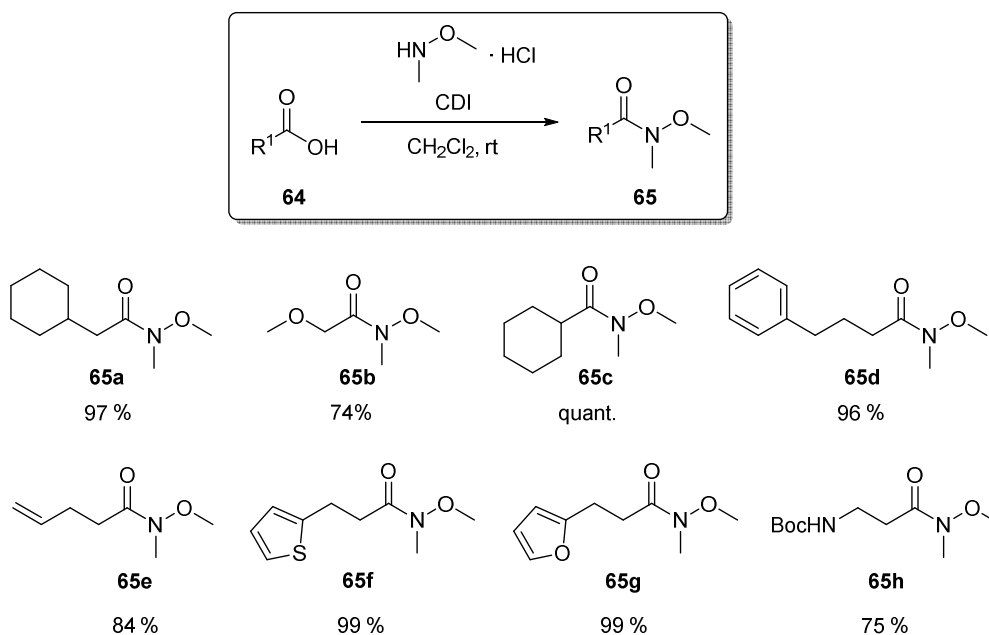
3.1.1 Darstellung der Inone

Um eine Hydrofluorierung zur Darstellung der β -Fluorenone **57** zu ermöglichen, sollten verschiedene Inone **56** in einer zweistufigen Synthese aus kommerziell erhältlichen Carbonsäuren **64** und terminalen Alkinen **66** dargestellt werden. Die Carbonsäure **64** könnte mit Hilfe eines Kupplungsreagenzes erst in ein WEINREB-Amid **65** überführt und dieses anschließend durch ein deprotoniertes terminales Alkin **66** substituiert werden (*Schema 25*).



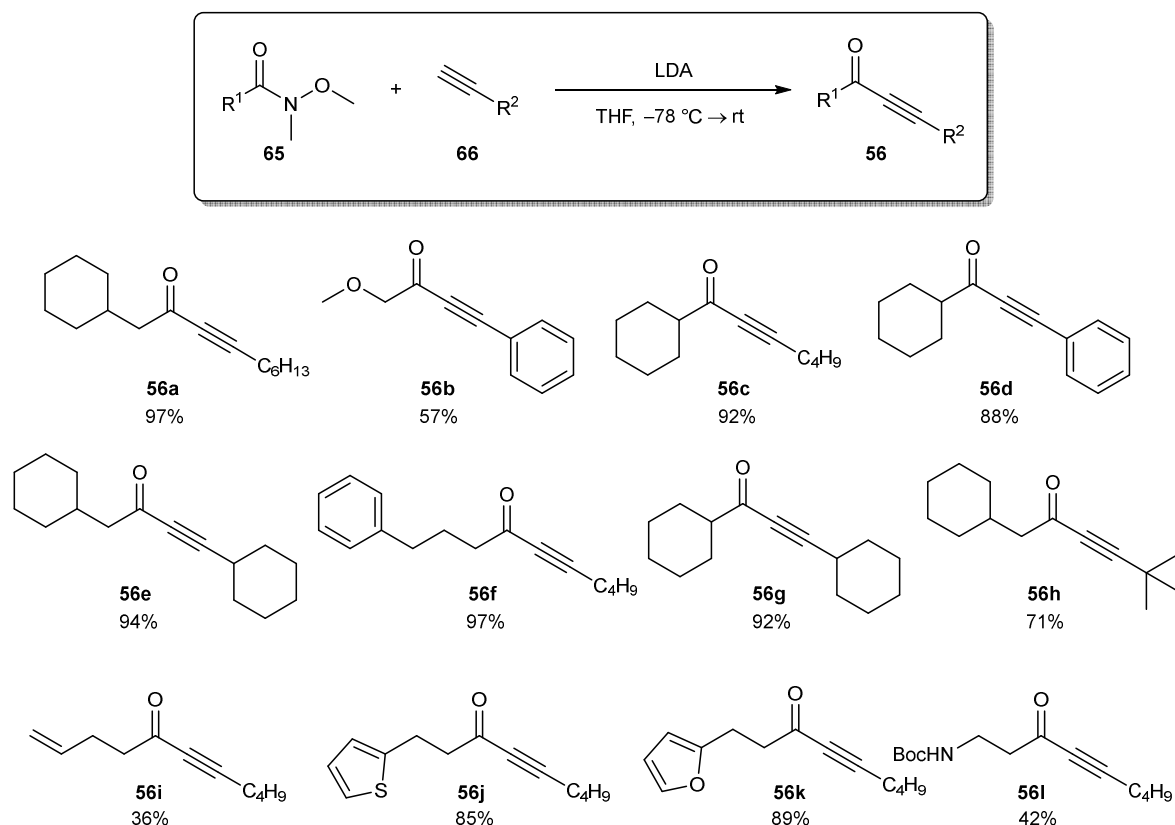
Schema 25: Geplante Synthese zur Darstellung der Inone **56**.

Die WEINREB-Amide **65** wurden gewählt, da durch den von ihnen ausgebildete Chelat-Komplex, der erst in der sauren wässrigen Aufarbeitung gespalten wird, eine Überalkylierung verhindert werden kann.^[87] Die WEINREB-Amide **65** konnten mit CDI als Kupplungsreagenz in hervorragenden Ausbeuten erhalten werden (*Schema 26*).



Schema 26: Darstellung verschiedener WEINREB-Amide **65**.

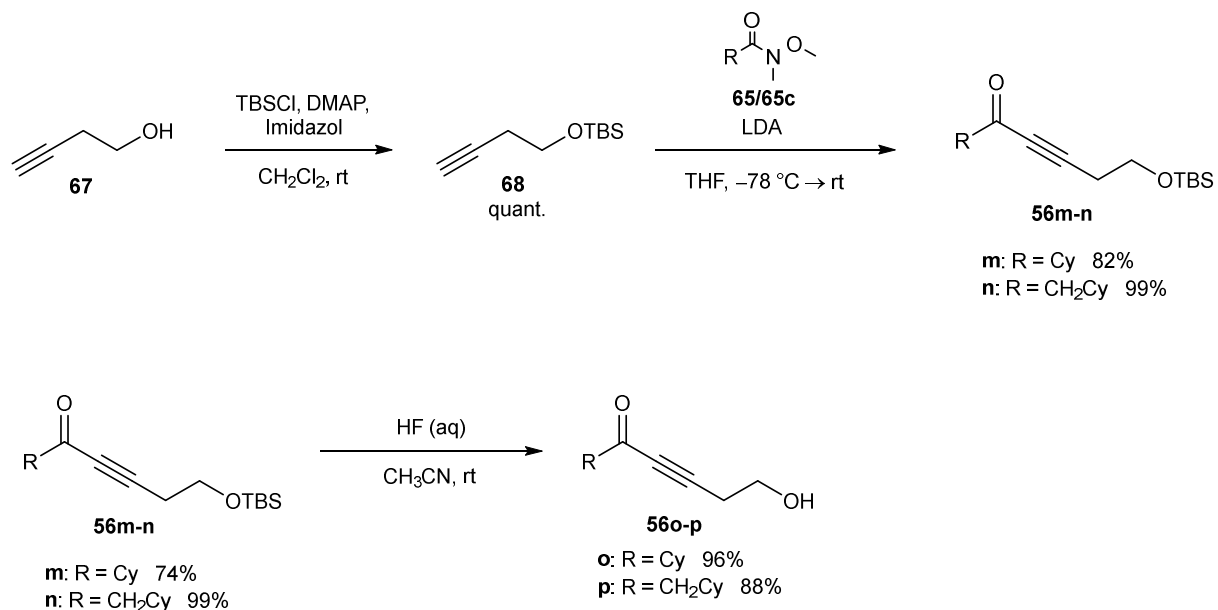
Um die terminalen Alkine **66** zu deprotonieren, wurde LDA *in situ* erzeugt, da durch direkte Deprotonierung mit *n*BuLi eine Butylsubstitution als Nebenprodukt beobachtet werden konnte. Durch den sterischen Anspruch von LDA und die damit verbundene geringe Nucleophilie konnten Nebenreaktionen vermieden und die Inone **56** selektiv hergestellt werden. Um die Toleranz der Hydrofluorierung gegenüber funktionellen Gruppen zu untersuchen, wurden verschiedene Inone **56** hergestellt (Schema 27). Die meisten Inone **56** konnten dabei in sehr guter Ausbeute erhalten werden.



Schema 27: Darstellung verschiedener Inone **56** durch Addition von terminalen Alkinen **66** an WEINREB-Amide **65**.

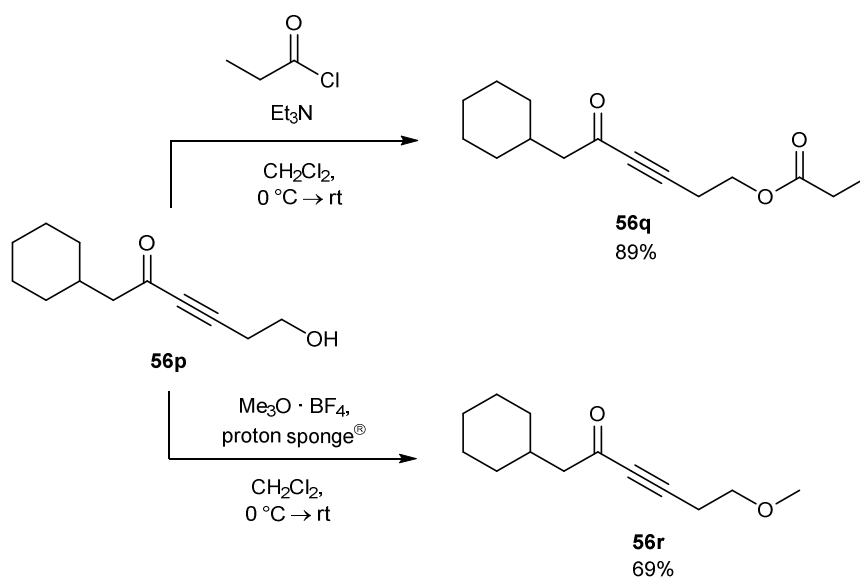
Für die Darstellung von Inon **56l** wurden 2 eq LDA verwendet, da das Carbamat zuerst deprotoniert wird. Andere Inone konnten nicht direkt über die zweistufige Synthese (s. Schema 25) dargestellt werden. Eine direkte Addition von Alkin **67** war aufgrund der aciden Hydroxygruppe nicht möglich. Auch die Verwendung von 2 eq LDA führte nicht zu der gewünschten Addition, da vermutlich eine zweifache Deprotonierung mit LDA an zwei räumlich so nahen Positionen nicht möglich ist. Nach einer TBS-Schätzung der Alkoholfunktion gelang die Addition an die WEINREB-Amide **65a** und **65c** in sehr guten Ausbeuten. Die anschließende Entschätzung der TBS-Gruppe führte zu den entsprechenden β -Hydroxyinonen **56o** und **56p** (Schema 28).

Synthesedurchführung



Schema 28: Alternative Syntheseroute zur Darstellung der β -Hydroxyinone **56o** und **56p**.

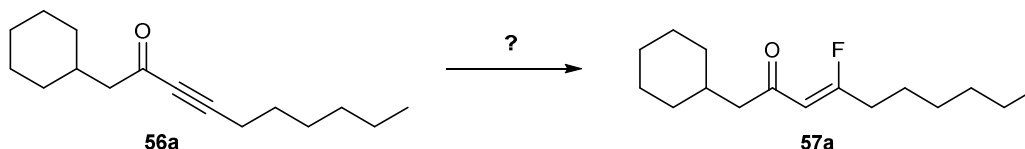
Durch Veresterung von β -Hydroxyinon **56p** mit Propionsäurechlorid konnte Ester **56q** in sehr guter Ausbeute erhalten werden. Der Methylether **56r** konnte durch Umsetzung von β -Hydroxyinon **56p** mit $\text{Me}_3\text{O} \cdot \text{BF}_4$ dargestellt werden (*Schema 29*).



Schema 29: Darstellung von Ester **56r** und Ether **56q** aus β -Hydroxyinon **56p**.

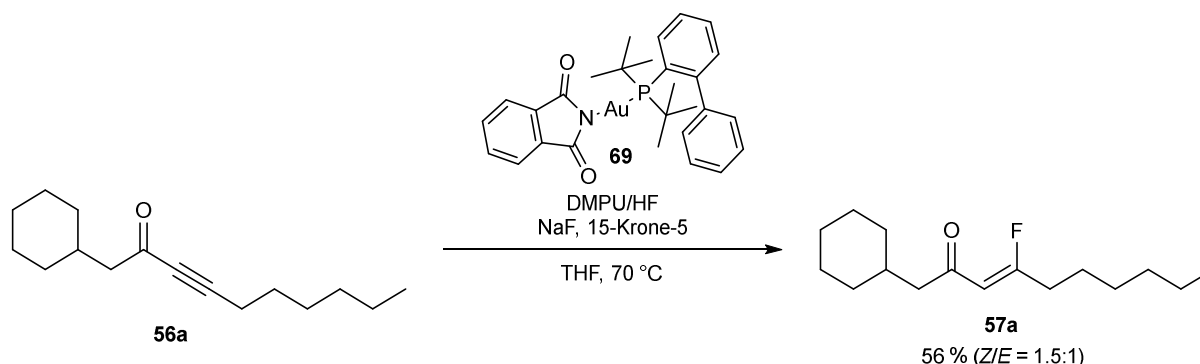
3.1.2 Hydrofluorierung der Inone

Als Testsubstrat für die Hydrofluorierung wurde Inon **56a** gewählt, da es keine potentiell hinderlichen funktionellen Gruppen aufweist (*Schema 30*). Des Weiteren sollte das Substrat durch die langen aliphatischen Reste einen höheren Siedepunkt aufweisen, sodass bei Reinigungsoperationen im Vakuum kein Produkt verloren geht.



Schema 30: Inon **56a** wurde als Testsubstrat gewählt um es durch Hydrofluorierung in β -Fluorenon **57a** zu überführen.

Für die Hydrofluorierung von Inonen zur Darstellung von β -Fluorenonen **57** gibt es unterschiedliche literaturbekannte Methoden (s. *Kapitel 1.3*). Eine Gold katalysierte Hydrofluorierung von **56a** nach HAMMOND *et al.* führte zu dem erwünschten β -Fluorenon **57a** in einer Ausbeute von 56% und einem *Z/E*-Verhältnis von 1.5:1.^[50] Die Regioselektivität der Reaktion wird durch die elektronenziehende Ketogruppe gelenkt (*Schema 31*).

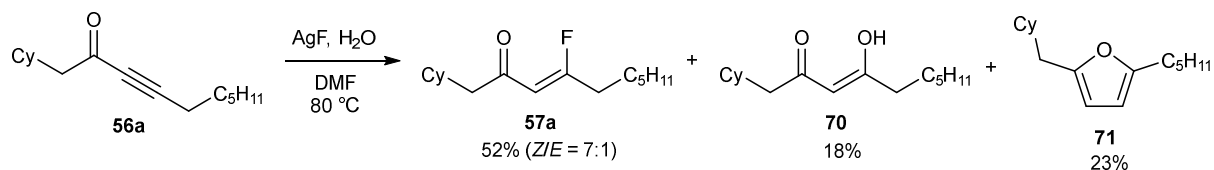


Schema 31: Gold katalysierte Hydrofluorierung von Inon **56a** nach HAMMOND *et al.*^[50]

Eine alternative Methode zur Hydrofluorierung der Inone beschreiben JIANG *et al.* Dabei wird das Inon mit Silberfluorid als Fluoridquelle und Wasser als Protonendonator umgesetzt. Vorteil dieser Hydrofluorierung ist, dass Silberfluorid als Fluoridquelle ungefährlicher als DMPU/HF und auch kommerziell erhältlich ist. JIANG *et al.* beschreiben allerdings nur die Hydrofluorierung von aromatischen Inonen. Aliphatische bzw. enolisierbare Inone **56** wurden nicht eingesetzt.^[52]

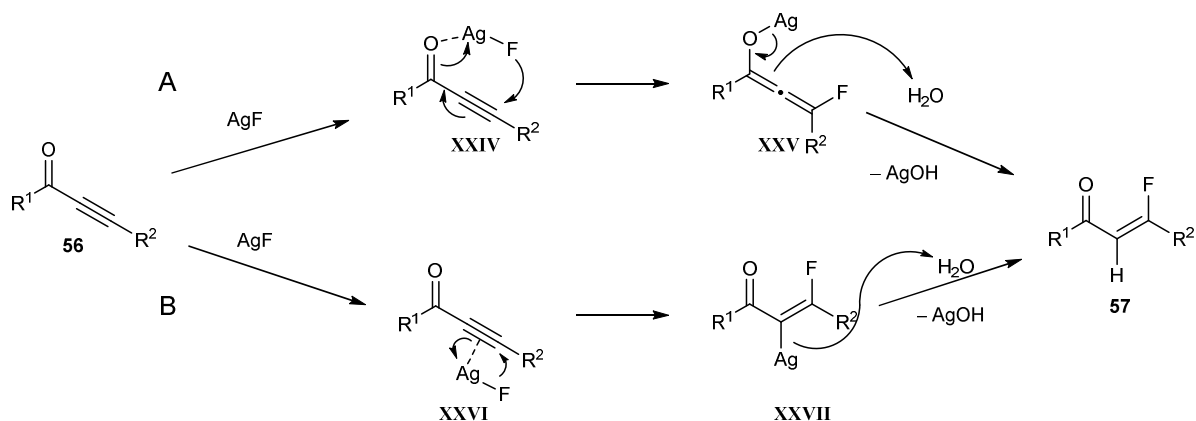
Unter den Reaktionsbedingungen von JIANG *et al.* konnte Inon **56a** zu dem β -Fluorenon **57a** in einer Ausbeute von 52% und einer *Z/E*-Selektivität von 7:1 umgesetzt werden. Als

Nebenprodukte konnten allerdings auch das Hydrolyseprodukt **70** und das Furan **71** beobachtet werden (Schema 32).



Schema 32: Hydrofluorierung von Inon **56a** nach Bedingungen von JIANG *et al.*^[52]

Zwei mögliche Mechanismen für die Hydrofluorierung sind in Schema 33 dargestellt. Das Silber könnte an die Carbonylgruppe des Inons **56** koordinieren und dann das Fluorid auf das Molekül übertragen. Dabei würde ein Silberallenolat **XXV** entstehen, welches anschließend mit einem Proton des Wassers zu dem β -Fluorenon **57** reagiert (Schema 33 A). Alternativ könnte das Silber als π -Säure an die Dreifachbindung des Inons **56** koordinieren, sodass sich nach der Übertragung des Fluors eine Silber-Kohlenstoff-Bindung ausbildet. Auch dieses Intermediat **XXVII** würde mit einem Proton des Wassers zu β -Fluorenon **57** reagieren (Schema 33 B). Andere Mechanismen, in denen sich mehr als ein Silberfluorid-Molekül an der Reaktion beteiligen, sind ebenfalls möglich.



Schema 33: Zwei mögliche mechanistische Betrachtungen für die Hydrofluorierung von Inonen nach JIANG *et al.*

Die entstandenen Doppelbindungsisomere (*Z* und *E*) konnten säulenchromatographisch getrennt und einzeln charakterisiert werden. Als NMR-Lösungsmittel wurde C_6D_6 verwendet, da die Verwendung von $CDCl_3$ in lichtdurchlässigen NMR-Röhrchen zu einer Isomerisierung der Doppelbindung führt und sich ein *Z/E*-Verhältnis von 1:1 einstellt. Die Geometrie der Doppelbindung konnte den Isomeren über die Kopplungskonstante des olefinischen Protons zugeordnet werden. Stehen Wasserstoff und Fluor *trans* zueinander (in diesem Fall ergibt das

die Z-Doppelbindung), so hat die Kopplungskonstante einen Wert zwischen 34 und 42 Hz (Abbildung 5 A). Stehen Wasserstoff und Fluor *cis* zueinander (in diesem Fall die E-Doppelbindung), so hat die Kopplungskonstante einen Wert von ca. 20 Hz (Abbildung 5 B).^[88]

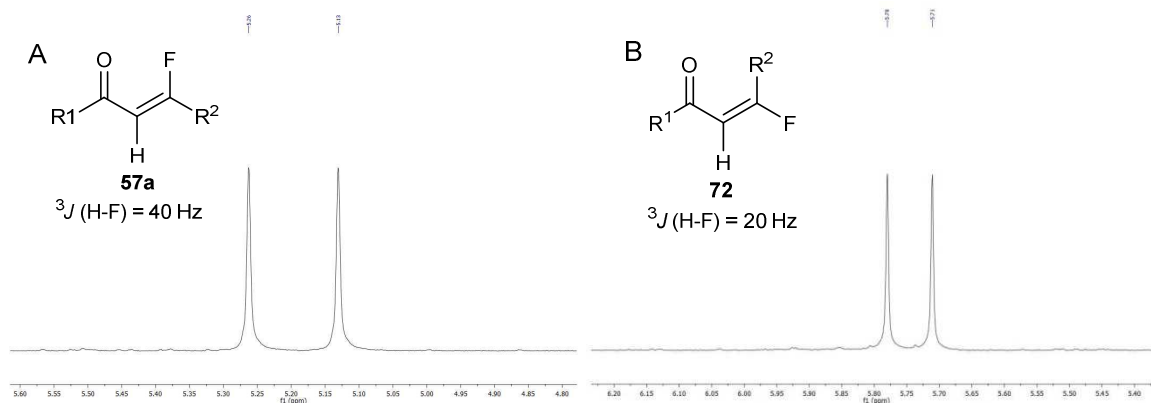
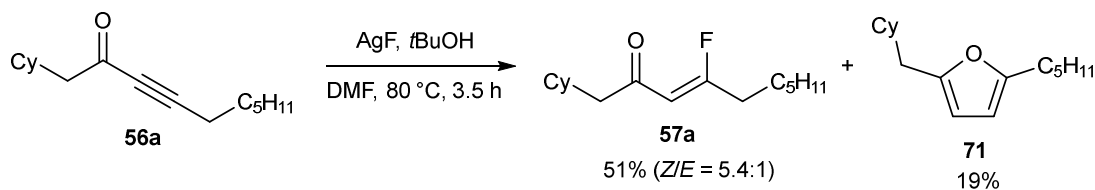


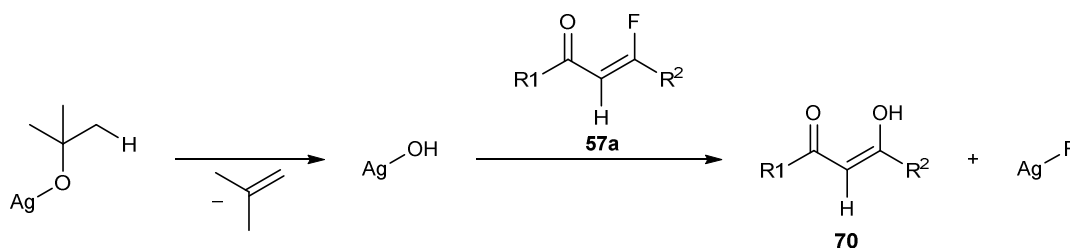
Abbildung 5: Ausschnitt der ¹H-Spektren der Doppelbindungsisomere Z (**57a**, links) und E (**72**, rechts) mit den charakteristischen Kopplungskonstanten des olefinischen Protons.

Dass bei der Reaktion der Alkohol **70** als Nebenprodukt beobachtet werden kann, ist nicht verwunderlich, da das entstehende β -Fluorenol **57a** ein vinyloges Säurefluorid ist und dementsprechend leicht hydrolysiert werden kann. Da das in der Reaktion eingesetzte Wasser vermutlich hauptverantwortlich für die Bildung des Hydrolyseprodukts **70** ist, wurde ein anderer Protonendonator eingesetzt. Aufgrund seiner geringen Nukleophilie wurde *t*BuOH verwendet. Das Hydrolyseprodukt **70** konnte tatsächlich nach 3,5 h Reaktionszeit nicht beobachtet werden (Schema 34).



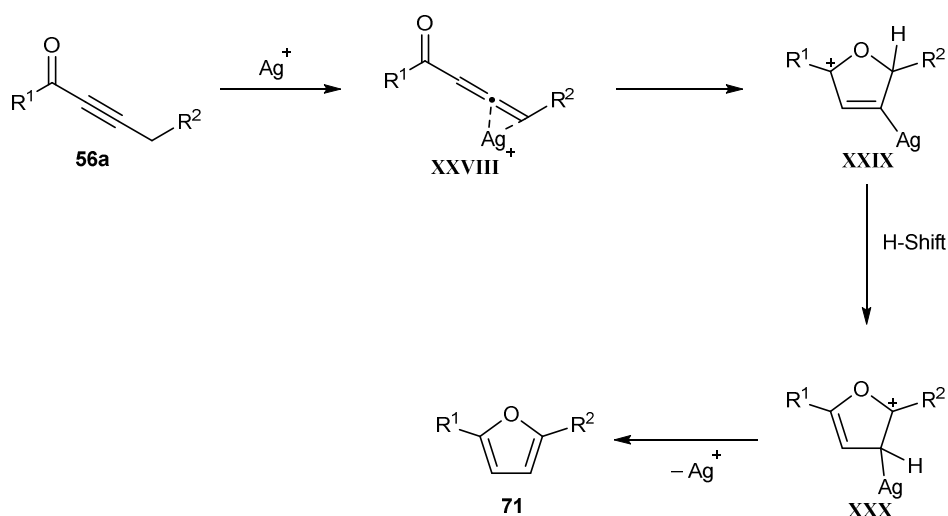
Schema 34: Hydrofluorierung von Inon **56a** mit *t*BuOH als Protonendonator.

Jedoch konnte die Ausbeute der Reaktion nicht verbessert werden, da bei längeren Reaktionszeiten überraschenderweise erneut das Hydrolyseprodukt beobachtet werden konnte. Ein möglicher Grund ist die Bildung von AgOtBu während der Hydrofluorierung. Das AgOtBu könnte in einer Eliminierung zu *iso*Buten und AgOH reagieren, welches das β -Fluorenol **57a** zur vinylogenen Säure **70** hydrolysieren könnte (Schema 35).



Schema 35: Mögliche Erklärung für die Hydrolyse des β -Fluorenon 57a.

Die Bildung des Furans **71** als Nebenprodukt ist eine mögliche Ursache der fehlenden Literaturpräsenz zur Hydrofluorierung von aliphatischen Inonen. Mechanistisch wird die Furanring-Bildung wahrscheinlich über das Allenintermediat **XXIV** verlaufen, welches sich unter den gegebenen Bedingungen bilden könnte.^[89] Die Silber katalysierte Furansynthese von Allenonen wurde von MARSHALL *et al.* beschrieben.^[90,91] Dabei wird das Allen von der Silberspezies aktiviert, bevor ein nukleophiler Angriff des Sauerstoffs der Ketogruppe den Fünfring schließt. Nach einem H-Shift und anschließender Eliminierung des Ag^+ bildet sich das Furan **64** (Schema 36).

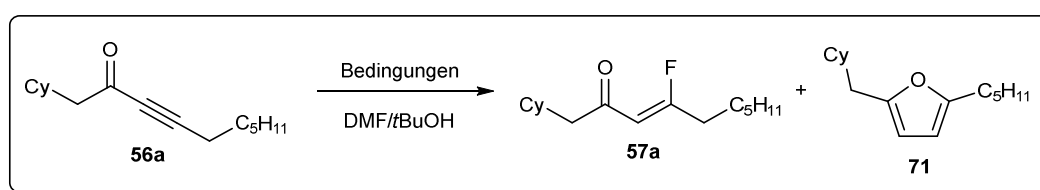


Schema 36: Postulierter Mechanismus zur Bildung des Furan-Nebenprodukts **71**.^[91]

Um die Bildung des Furans zu unterdrücken, sollte ein Additiv zugegeben werden, das eine Silberspezies erzeugt, welche die Hydrofluorierung bevorzugt katalysiert (Tabelle 1). Die Zugabe von 2.0 eq *t*(Bu)₂-Bipyridin führte zu einer geringen Ausbeute des Hydrofluorierungsprodukts **57a** mit nahezu keiner *Z/E*-Selektivität. Das Furan **71** konnte hierbei in einer erhöhten Ausbeute von 55% isoliert werden (Eintrag 1). Bei einer Zugabe von 0.1 eq BINOL wurde hingegen die Furanring-Formation fast vollständig unterdrückt und das β -Fluorenon **57a** in guter Ausbeute und einer *Z/E*-Selektivität von 6.4:1 erhalten (Eintrag 2). Bemerkenswerterweise konnte bei Zugabe von 2.0 eq BINOL kein Umsatz des Edukts

beobachtet werden (Eintrag 3). Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass ein Silber-BINOL Addukt die Hydrofluorierung katalysieren kann, aber das AgF als Fluorierungsreagenz benötigt wird. Eine vollständige Umsetzung von BINOL mit AgF würde dazu führen, dass das benötigte Fluorierungsmittel nicht mehr zur Verfügung steht und es somit zu keiner Reaktion kommt. Das beste Resultat konnte durch die Zugabe von 0.45 eq 2,2'-Biphenol und eine Temperaturreduktion auf 70 °C erreicht werden (Eintrag 4). Dabei konnte eine Ausbeute von 75% erreicht und die *Z/E*-Selektivität auf 10:1 erhöht werden. Auch unter diesen Bedingungen wurde die Bildung des Furans fast vollständig unterdrückt.

Tabelle 1: Auswirkungen von Additiven auf die Hydrofluorierung und die Furanring-Formation.

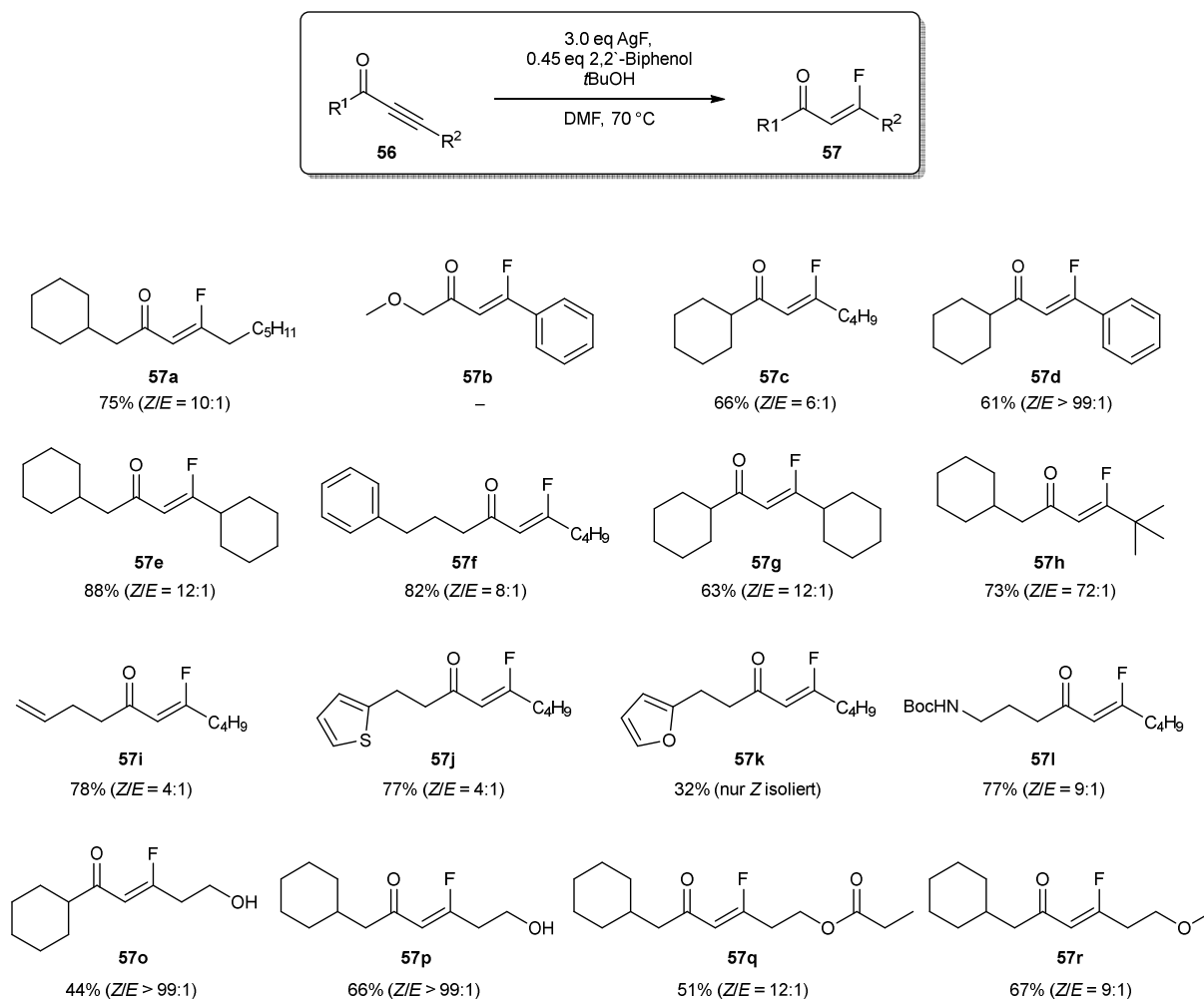


	Additiv	Bedingungen	Ausbeute 57a (<i>Z/E</i>)	Ausbeute 71
1	2.0 eq <i>t</i> (Bu) ₂ -Bipyridin	2.0 eq AgF, 80 °C, 2.5 h	18% (1.1:1)	55%
2	0.1 eq BINOL	2.0 eq AgF, 80 °C, 5 h	74% (6.4:1)	2%
3	2.0 eq BINOL	2.0 eq AgF, 80 °C, 5 h	—	—
4	0.45 eq 2,2'-Biphenol	3.0 eq AgF, 70 °C, 5 h	75% (10:1)	2%

Mit den optimierten Reaktionsbedingungen (Tabelle 1, Eintrag 4), wurde die Hydrofluorierung an unterschiedlichen Inonen **56** durchgeführt. Dabei sollte die Toleranz der Hydrofluorierung gegenüber funktionellen Gruppen untersucht werden. Die Hydrofluorierung von Substraten mit sterisch anspruchsvollen Resten in α -Position des Ketons (R^1) und des Fluors (R^2) wurde erfolgreich durchgeführt. Dabei konnte bei einer sterisch anspruchsvollen Gruppe (Cyclohexyl) in α -Position des Ketons (R^1) eine etwas schwächere Ausbeute festgestellt werden (**57c**, **57d**, **57g**), während sterisch anspruchsvolle Gruppen in α -Position des Fluors (R^2) keinen Einfluss auf die Ausbeute der Reaktion zu haben scheinen (**57e**, **57h**). Die Hydrofluorierung zeigte

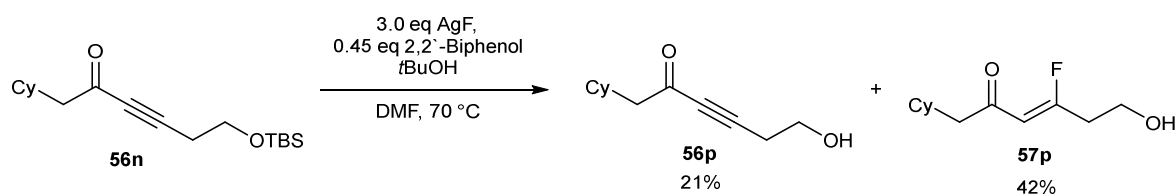
darüber hinaus eine Toleranz gegenüber Aromaten (**57f**), Heteroaromaten (**57j**, **57k**), Alkenen (**57i**), sekundären Aminen (**57l**), Estern (**57q**) und Ethern (**57r**). Auch die Hydrofluorierung von Substraten mit freien Alkoholfunktionen war erfolgreich (**57o**, **57p**). Einzig die Hydrofluorierung eines Ethers in Nachbarschaft zur Ketofunktion (**57b**) konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden. Möglicherweise bildet sich durch die beiden nah beieinander liegenden Sauerstoffatome ein Silber-Chelatkomplex (ähnlich dem eines WEINREB-Amids), welcher die Silberkatalyse der Hydrofluorierung verhindert. Die Stereoselektivität der Hydrofluorierung scheint hauptsächlich abhängig von dem sterischen Anspruch in α -Position zum Fluor (R^2) zu sein. Je größer der sterische Anspruch desto höher ist die *Z/E*-Selektivität, da die sterisch anspruchsvollen Reste durch die Einnahme einer *Z*-Doppelbindung *trans* zueinander stehen. Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass bei größeren Reaktionsansätzen deutliche Ausbeuteverluste auftraten, wie bei den Substraten **57k** und **57o** zu sehen ist, welche nur einmal im Multigramm-Maßstab hergestellt wurden. Dies könnte daran liegen, dass die Reaktion heterogen ist, da sich das Silberfluorid nicht vollständig in DMF löst. Das hat zur Folge, dass größere Ansätze längere Reaktionszeiten benötigen, welche dann zur vermehrten Bildung des Hydrolyse-Nebenprodukts **70** führen (*Schema 37*).

Synthesedurchführung



Schema 37: Darstellung verschiedener β -Fluorenone **57** durch Hydrofluorierung von Inonen **56**.

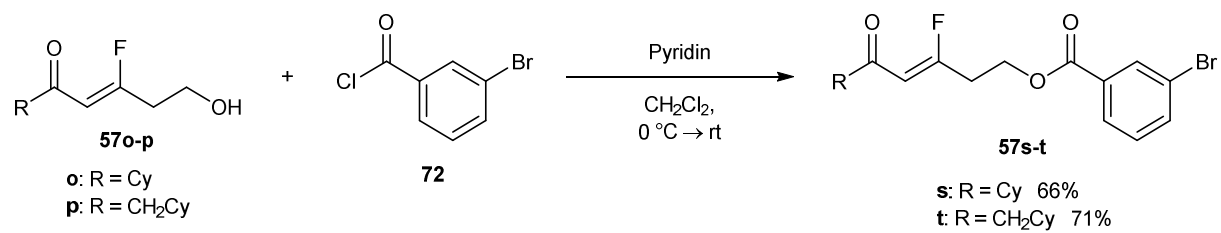
Eine Hydrofluorierung von Inon **56n**, welches eine TBS-geschützte Alkoholfunktion aufweist, ergab ein Gemisch aus entschütztem Inon **56p** und dem entschützten Hydrofluorierungsprodukt **57p** (Schema 38). Dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass die Entschützung der Alkoholfunktion mit der Fluoridquelle AgF schneller abläuft als die Hydrofluorierung.



Schema 38: Hydrofluorierung von Inon **56** führt zu einem Gemisch von **56p** und **57p**.

Die β -Fluorenone **57o** und **57p** konnten anschließend durch Veresterung mit 3-Brombenzoylchlorid (**72**) in die β -Fluorenone **57s** und **57t** überführt werden (Schema 39).

Synthesedurchführung

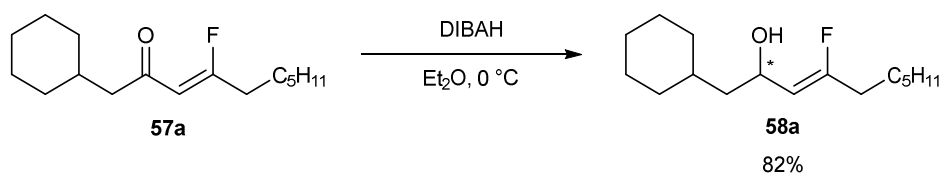


Schema 39: Veresterung der β -Fluorenone **57o** und **57p** mit 3-Brombenzoylchlorid **72**.

3.1.3 Reduktion der β -Fluorenone

Darstellung der racemischen 3-Fluorallylkohole

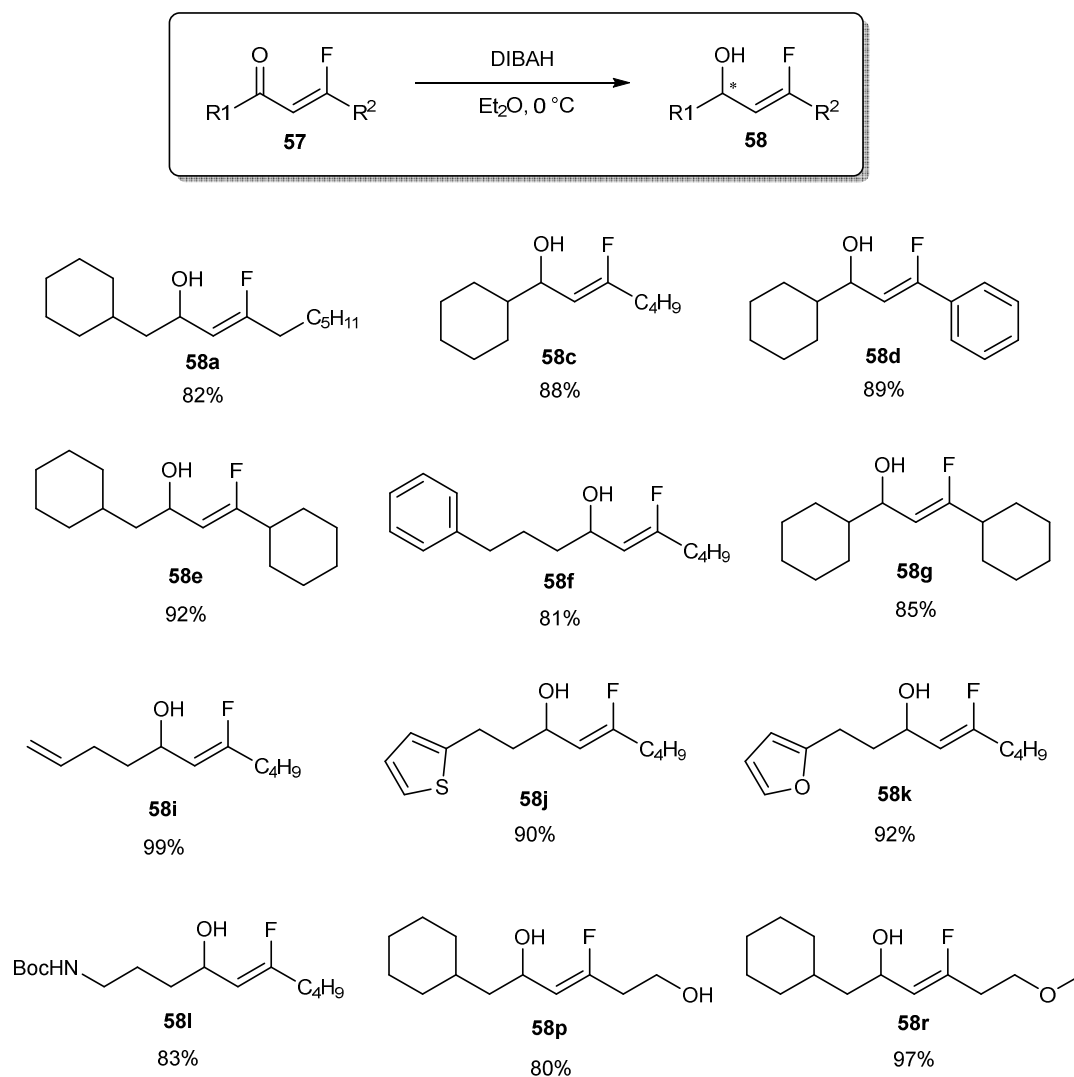
Die Synthese der racemischen 3-Fluorallylkohole **58** war notwendig, da diese im großen Maßstab herstellbar waren und dadurch für anschließende Folgechemie als Testsubstrat verwendet werden konnten. Des Weiteren wurden die racemischen 3-Fluorallylkohole **58** benötigt, um Referenzen für die asymmetrische Reduktion zu haben. Mit DIBAH als Reduktionsmittel konnte 3-Fluorallylkohol **58a** in einer Ausbeute von 82% dargestellt werden (Schema 40).^[92]



Schema 40: Reduktion von β -Fluorenon **57a**.

Die meisten β -Fluorenone **57** konnten unter den gleichen Bedingungen in sehr guten Ausbeuten reduziert werden (Schema 41).

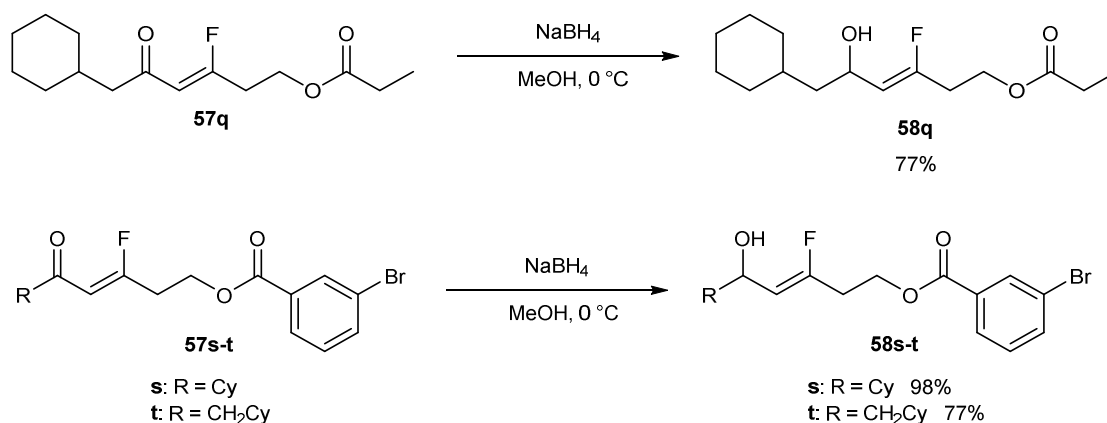
Synthesedurchführung



Schema 41: Reduktion verschiedener β -Fluorenone **50**.

Die β -Fluorenone **57q**, **57s** und **57t** konnten aufgrund ihrer Estergruppen nicht unter den oben gezeigten Bedingungen reduziert werden, da DIBAH die Esterfunktion ebenfalls reduzieren würde. Für diese Substrate wurde als alternatives Reduktionsmittel NaBH_4 gewählt, da dies Ketone selektiv in Gegenwart von Estern reduzieren kann. Die 3-Fluorallylalkohole **58q**, **58s** und **58t** konnten in guter Ausbeute und mit intakten Estergruppen isoliert werden (*Schema 42*).

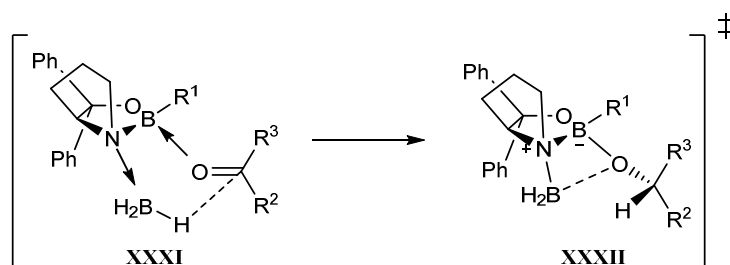
Synthesedurchführung



Schema 42: Alternative Reduktion für die Substrate mit Estergruppen.

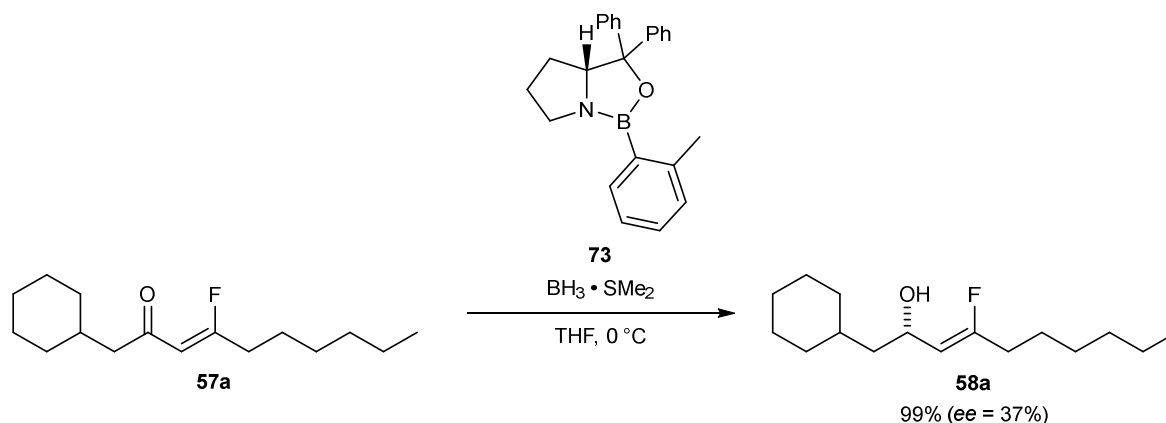
Asymmetrische Reduktion der β -Fluorenone

Eine der bekanntesten asymmetrischen Reduktionen von Carbonylgruppen ist die COREY-BAKSHI-SHIBATA-Reduktion (CBS-Reduktion).^[93] Bei dieser wird ein chirales Oxazaborolidin als Katalysator eingesetzt, das mit dem zu reduzierenden Keton und Boran ein LEWIS-Säure-Base Addukt **XXXI** bildet (Schema 43). Die Übertragung des Hydrids erfolgt dann aus dem sterisch günstigeren Halbraum, was zu einem Enantiomerenüberschuss führt.^[94]



Schema 43: Übergangszustände der CBS Reduktion.^[94]

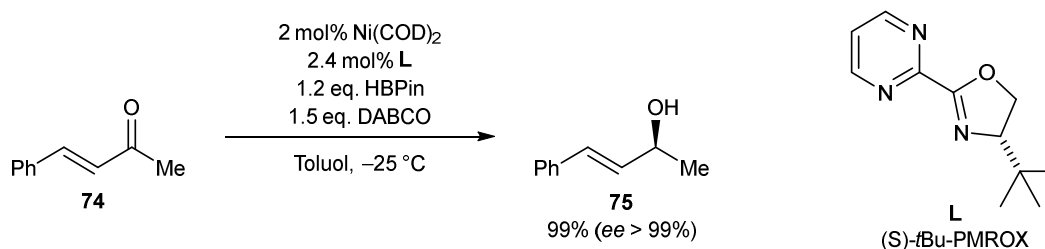
Eine CBS-Reduktion von β -Fluorenon **57a** führte zu dem erwünschten Allylalkohol **58a** in guter Ausbeute aber einem geringen Enantiomerenüberschuss (Schema 44). Dies kann vermutlich darauf zurückgeführt werden, dass die Stereoselektivität der CBS-Reduktion durch eine sterische Seitenkettendifferenzierung gelenkt wird. Da der sterische Unterschied zwischen einer CH_2 -Gruppe auf der einen und einer olefinischen CH -Gruppe auf der anderen Seite nicht besonders groß ist, sind die beiden möglichen Übergangszustände energetisch relativ ähnlich, weshalb es zu keinem hohen *ee* kommt.



Schema 44: CBS-Reduktion von β -Fluorenon **57a** führt zu guter Ausbeute, aber geringem Enantiomerenüberschuss.

Die absolute Konfiguration des Stereozentrums wurde wegen des geringen Enantiomerenüberschusses nicht untersucht.

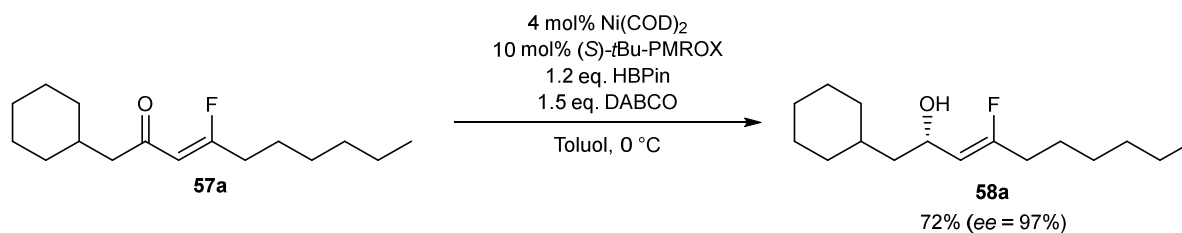
Aufgrund der geringen Seitenkettendifferenzierung wurde eine Reduktion gesucht, bei der der Katalysator einen sp^3 -Kohlenstoff von einem sp^2 -Kohlenstoff unterscheiden kann. Eine solche Reduktion wurde von ZHU *et al.* entwickelt.^[95] Dabei werden α,β -ungesättigte Ketone **74** durch einen Nickelkatalysator mit dem chiralem *S*-*t*Bu PMROX Liganden **L** und Pinakolboran als Reduktionsmittel umgesetzt. Eine Zugabe von DABCO als Additiv hemmt laut der Autoren Nebenreaktionen und erhöht die Enantio- sowie die 1,2-Selektivität. So können Allylalkohole **75** in hervorragenden Ausbeuten und Stereoselektivitäten erhalten werden (Schema 45).



Schema 45: Asymmetrische Reduktion des α,β -ungesättigten Ketons **74** nach ZHU *et al.*^[95]

CHRISTOPH MIDDEL konnte in seiner Masterarbeit diese Methode auf das β -Fluorenon **57a** anwenden und nach Optimierung der Reaktionsbedingungen 3-Fluorallylalkohol **58a** in guter Ausbeute und hervorragendem *ee* erhalten (Schema 46).^[96]

Synthesedurchführung



Schema 46: Asymmetrische Reduktion von β -Fluorenol **57a** nach ZHU *et al.*

Die absolute Konfiguration des Stereozentrums wurde ebenfalls von CHRISTOPH MIDDEL untersucht. Da eine Kristallstrukturanalyse von 3-Fluorallylalkohol **57a** nicht möglich war, wurde die absolute Konfiguration über einen MOSHER-Ester nachgewiesen.^[97] Dabei konnte festgestellt werden, dass das Stereozentrum in (S)-Konfiguration vorliegt (Abbildung 6).^[96]

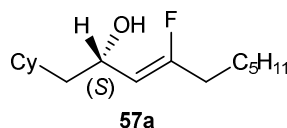
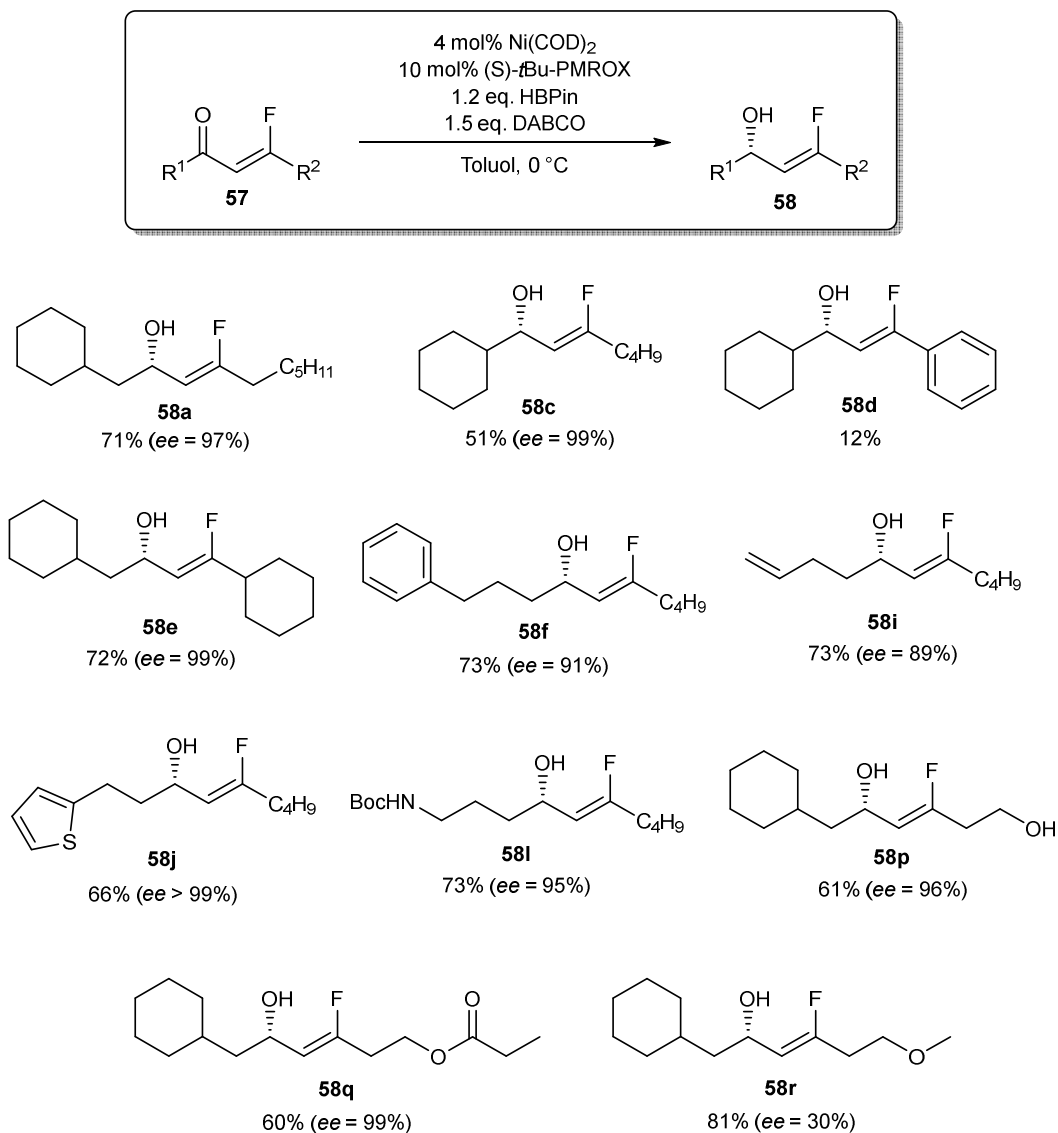


Abbildung 6: CHRISTOPH MIDDEL konnte zeigen, dass das aufgebaute Stereozentrum in (S)-Konfiguration vorliegt.^[96]

Mit den optimierten Reaktionsbedingungen wurden verschiedene β -Fluorenone **57** zu den entsprechenden 3-Fluorallylalkoholen **58** umgesetzt. Dabei konnte festgestellt werden, dass viele funktionelle Gruppen, wie Aromaten, Doppelbindungen, Thiophene oder Carbamate, toleriert werden (**58f**, **58i**, **58j**, **58l**). Die Ausbeuten für Substrate mit sterischem Anspruch in α -Position zum Keton sind geringer als bei anderen Substraten (**58c** und **58d**). Vermutlich kommt es hier zur sterischen Abstoßung des Rests am Keton und des relativ großen Katalysators. Die Ausbeute von 3-Fluorallylalkohol **58d** war so gering, dass kein Enantiomerenüberschuss gemessen wurde. Auch eine Esterfunktion wird unter den Reaktionsbedingungen toleriert und nicht selbst reduziert (**58q**). Während alle anderen Substrate sehr gute Enantiomerenüberschüsse zeigten, konnte für 3-Fluorallylalkohol **58d** nur ein geringer *ee* gemessen werden. Möglicherweise kann eine Koordination des Sauerstoffs der Methoxygruppe einen Einfluss auf den Mechanismus der Reaktion haben. Umso bemerkenswerter ist es, dass die Umsetzung des β -Fluorens **58p** mit der freien Alkoholgruppe eine hervorragende Stereoselektivität zeigt (Schema 47).

Synthesedurchführung

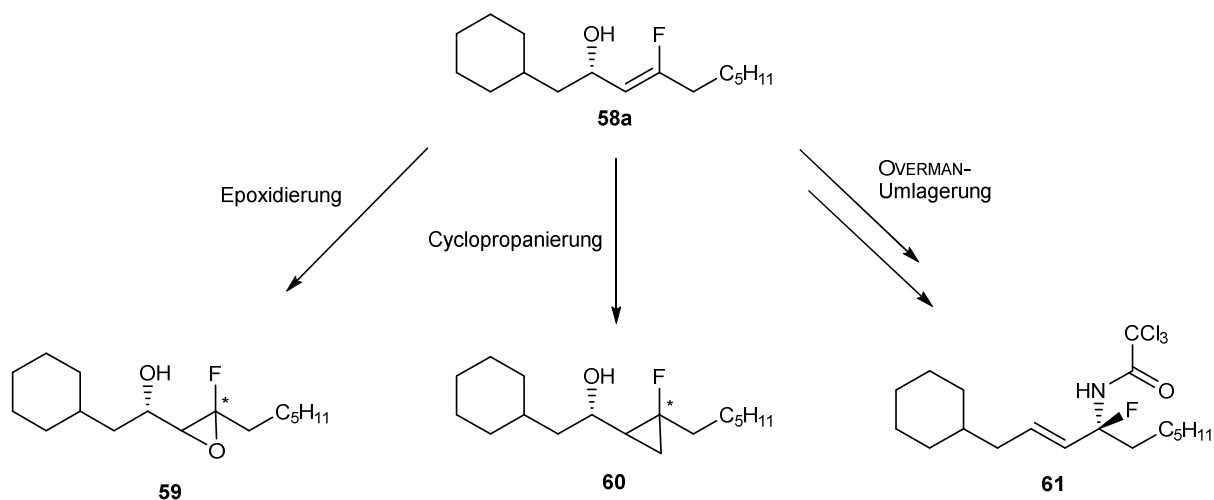


*Schema 47: Asymmetrische Reduktion verschiedener β -Fluorenone **57** nach der Methode von ZHU *et al.**

Aufgrund der Ergebnisse für Allylalkohol **58a** (s. *Schema 46*) wurde auch für alle anderen Substrate eine (*S*)-Konfiguration des Stereozentrums angenommen. Die Enantiomerenüberschüsse wurden entweder an einer asymmetrischen GC oder einer asymmetrischen HPLC gemessen.

3.2 Funktionalisierung der 3-Fluorallylalkohole

Durch die Synthese der skalemischen 3-Fluorallylalkohole **58** stehen nun organische Bausteine zur Verfügung, die vielseitig einsetzbar sind. Allylalkohole allgemein sind dafür bekannt, dass über weitere Funktionalisierung neue Stereozentren aufgebaut und diese auch substratkontrolliert gelenkt werden können. In dieser Arbeit wurden eine stereoselektive Epoxidierung, eine stereoselektive Cyclopropanierung und eine OVERMAN-Umlagerung untersucht. Durch diese drei Reaktionen würde jeweils ein fluorhaltiges Stereozentrum aufgebaut werden, was zu weiteren interessanten Strukturmotiven führen kann (*Schema 48*).



Schema 48: Die in dieser Arbeit untersuchten Funktionalisierungen des 3-Fluorallylalkohols **58a**.

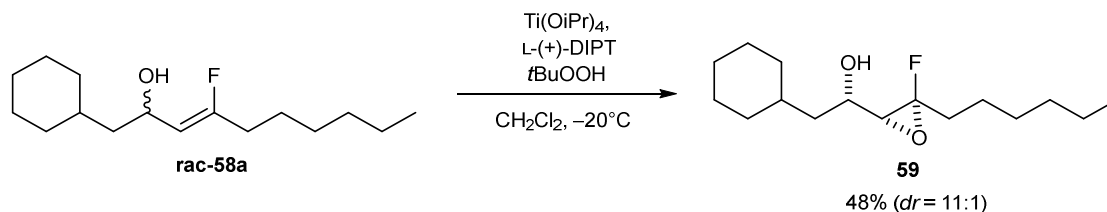
Für die weitere Untersuchung der Folgechemie wurde 3-Fluorallylalkohol **58a** gewählt, da keine weiteren funktionellen Gruppen die Reaktionen beeinträchtigen sollten.

Stereoselektive Epoxidierung

Die SHARPLESS-Epoxidierung ist die wohl bekannteste stereoselektive Epoxidierungsreaktion für Allylalkohole.^[98] Dabei wird ein Titankatalysator, (*S,S*)- oder (*R,R*)-Diethyltartrat sowie ein Peroxid eingesetzt. Diese Reaktion wird häufig für primäre Allylalkohole verwendet, da diese selbst keine stereochemischen Informationen tragen und der Zusatz des Tartrats dennoch den Aufbau eines stereoselektiven Epoxids ermöglicht.

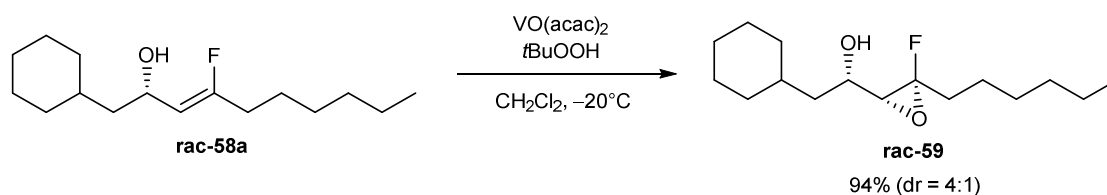
Eine solche Titan katalysierte stereoselektive Epoxidierung, konnte an dem racemischen 3-Fluorallylalkohol **58a** erfolgreich durchgeführt werden (*Schema 49*). Dabei konnte eine Ausbeute von 48% und ein *dr* von 11:1 beobachtet werden. Dies deutet daraufhin, dass das in der Reaktion eingesetzte (*R,R*)-Diisopropyltartrat (L-(+)-DIPT) mit dem einen Enantiomer

schnell zu dem erwünschten Epoxid reagiert, während es mit dem anderen nur langsam reagiert. Diese Aussage wird durch die Messung des spezifischen Drehwerts der Verbindung **59** unterstützt. Es konnte ein Drehwinkel von $[\alpha]_{589} = -11$ ($c = 0.6$; EtOAc) gemessen werden, was bedeutet, dass die Verbindung optisch aktiv ist und daher ein Enantiomerenüberschuss vorliegen muss. Die quantitative Bestimmung des Enantiomerenüberschusses konnte während dieser Arbeit nicht ermittelt werden. Diese Art der kinetischen Racematspaltung wurde auch von SHARPLESS untersucht.^[99]



Schema 49: Titan katalysierte stereoselektive Epoxidierung von 3-Fluorallylalkohol **58a** nach SHARPLESS *et al.*^[98,99]

Da die 3-Fluorallylalkohole **58** selbst aber stereoselektiv hergestellt werden konnten, wurde auch eine Vanadium katalysierte Epoxidierungsreaktion verwendet, in der das Vanadium an den Alkohol und das Epoxidierungsreagenz bindet und somit die Stereoinformation des Epoxids von der Alkoholgruppe gelenkt wird.^[100] Auch diese Reaktion wurde mit dem racemischen 3-Fluorallylalkohol **58a** durchgeführt. Dabei konnte das Epoxid **59** in einer sehr guten Ausbeute von 94% und einem guten dr von 4:1 dargestellt werden (Schema 50).

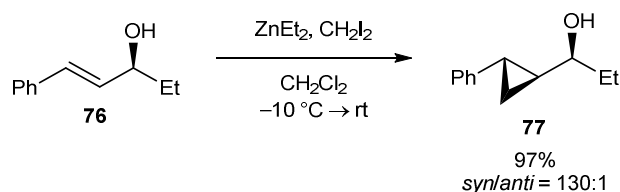


Schema 50: Vanadium katalysierte stereoselektive Epoxidierung von 3-Fluorallylalkohol **58a**.^[100]

Die relative Konfiguration des Epoxids zum Alkohol wurde nicht untersucht, jedoch ist für ähnliche Fälle bekannt, dass das Epoxid *syn* zum Alkohol steht.^[100]

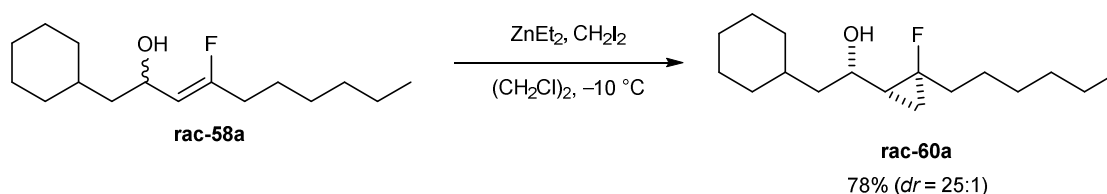
Stereoselektive Cyclopropanierung

Eine stereoselektive Cyclopropanierung von Allylalkoholen bzw. Allylethern wurde von CHARETTE^[101,102] und FURUKAWA^[103] entwickelt. Beide verwenden Diethylzink, welches erst mit Diiodmethan zu einem Carbenoid reagiert und anschließend an den Sauerstoff des Alkohols (Ethers) koordiniert. Das Carbenoid reagiert daher überwiegend von einer Seite mit der Doppelbindung und es bildet sich ein Cyclopropanring der *cis* zum Alkohol steht (*Schema 51*).



Schema 51: Stereoselektive Cyclopropanierung nach CHARETTE et al.^[101]

Unter ähnlichen Reaktionsbedingungen konnte der racemische 3-Fluorallylalkohol **58a** zu dem entsprechenden Cyclopropan **60a** umgesetzt werden. Dabei konnte eine gute Ausbeute von 78% und ein hervorragender *dr* von 25:1 beobachtet werden (*Schema 52*).

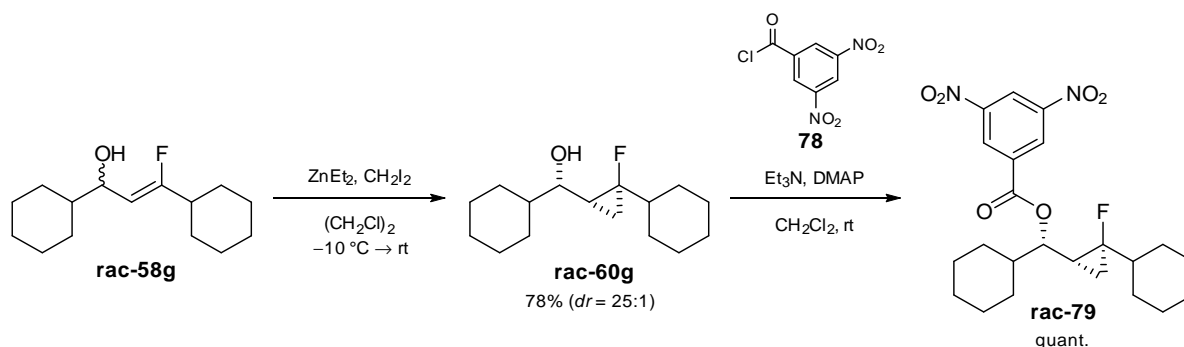


Schema 52: Stereoselektive Cyclopropanierung des racemischen 3-Fluorallylalkohols 58a nach Bedingungen von CHARETTE et al.^[101]

Da eine solche asymmetrische Cyclopropanierung an fluorierten Allylalkoholen noch nicht literaturbekannt war, sollte auch die relative Konfiguration der Cyclopropangruppe zum Alkohol untersucht werden. Es liegt zwar nahe, dass der Cyclopropanring auch hier *syn* zu dem Alkohol steht, allerdings könnte das Fluor auch einen Einfluss auf die Selektivität der Reaktion haben. Eine Kristallstruktur würde die relative Konfiguration der Cyclopropanierung offenlegen.

Dafür wurde die Cyclopropanierung an 3-Fluorallylalkohol **58g** durchgeführt, welcher durch die beiden Cyclohexanringe ein relativ hohes Molekulargewicht und eine eingeschränkte freie Drehbarkeit der Bindungen vorweist. Das Cyclopropanierungsprodukt konnte auch hier in guter Ausbeute und sehr gutem *dr* isoliert werden (*Schema 53*).

Synthesedurchführung



Schema 53: Darstellung von Dinitroester **79** durch Cyclopropanierung von Allylalkohol **58g** und anschließender Veresterung.

Zur eindeutigen Bestimmung der relativen Konfiguration von **60g** konnte eine Röntgenkristallstruktur verwendet werden. Dafür wurde das Hauptstereoisomer des Cyclopropanierungsprodukts **60g** mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid verestert und der entstehende Dinitroester **79** kristallographisch untersucht.

Aus der Kristallstruktur der Verbindung konnte bestimmt werden, dass der Cyclopropylring und die Esterfunktion *syn* zueinander stehen. Dadurch wurde bewiesen, dass die Cyclopropanierung auch an 3-Fluorallylalkoholen **58** *syn*-selektiv abläuft (*Abbildung 7*).

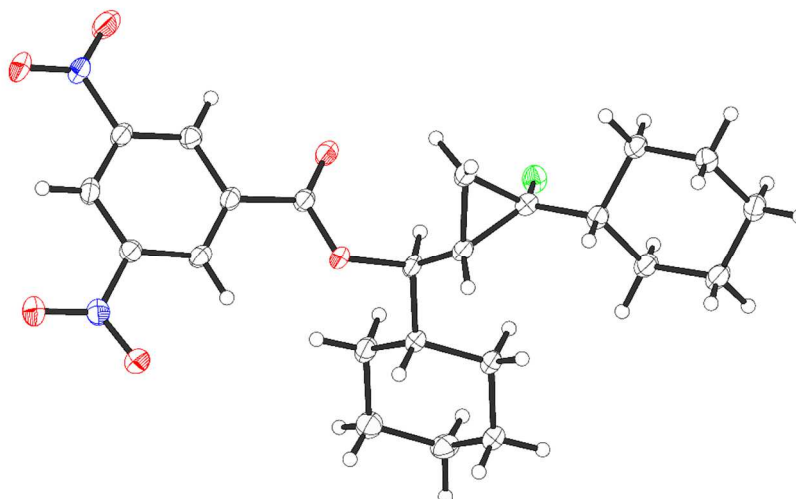
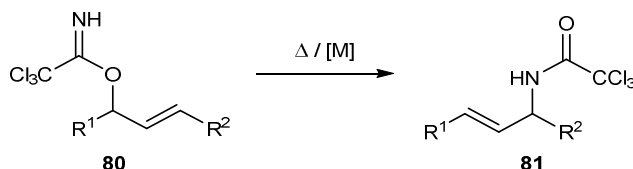


Abbildung 7: Kristallstruktur von Dinitroester **79**. Die Cyclopropangruppe und der Ester stehen *syn* zueinander.

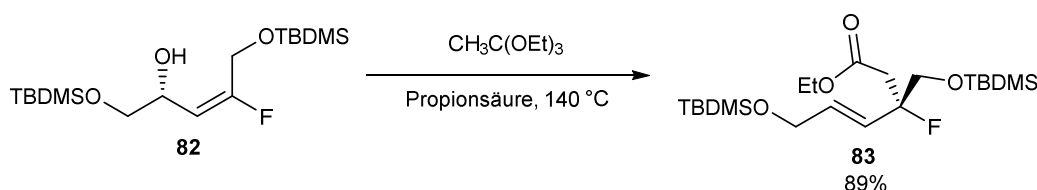
OVERMAN-Umlagerung

Die OVERMAN-Umlagerung ist eine [3+3]-sigmatrope Umlagerung, bei der ein Trichloressigsäureamid **81** aus einem allylischen Trichloracetimidat **80** entsteht (Schema 54).^[104] Die Umlagerung kann entweder thermisch oder Übergangsmetall katalysiert durchgeführt werden.^[105–107] Bei der Übergangsmetall katalysierten Variante hat sich vor allem Palladium(II) als guter Katalysator erwiesen.^[105]



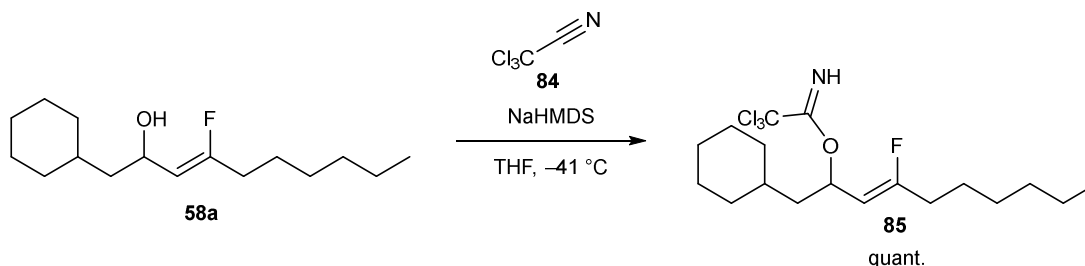
Schema 54: Umlagerung eines Trichloracetimidats **80** zu einem Trichloressigsäureamid **81** nach OVERMAN *et al.*

Eine [3+3]-sigmatrope Umlagerung an 3-Fluorallylalkoholen gelang auch KIM *et al.* Deren 3-Fluorallylalkohol **82** wurde dabei *in situ* zum Orthoester umgesetzt, welcher dann Säure katalysiert bei hohen Temperaturen zur Umlagerungsprodukt **83** reagierte (Schema 55).^[108]



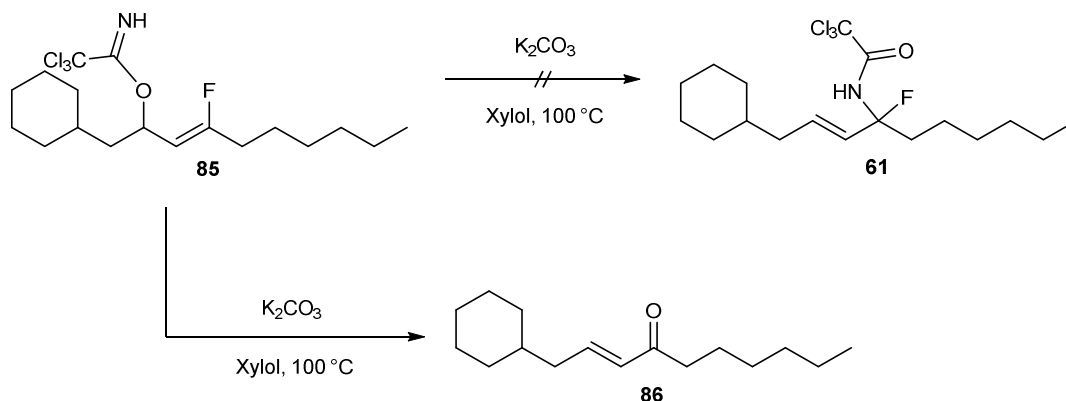
Schema 55: JOHNSON-Orthoesterumlagerung eines 3-Fluorallylalkohols **82**.^[108]

Um eine OVERMAN-Umlagerung an 3-Fluorallylalkohol **58a** durchzuführen, wurde aus dem Alkohol das Trichloracetimidat **85** hergestellt. Dies gelang nach einer literaturbekannten Reaktion mit NaHMDS als Base und Trichloracetonitril (**84**) (Schema 56).^[106] Das Trichloracetimidat wurde direkt weiter umgesetzt.



Schema 56: Darstellung des Trichloracetimidats **85**.

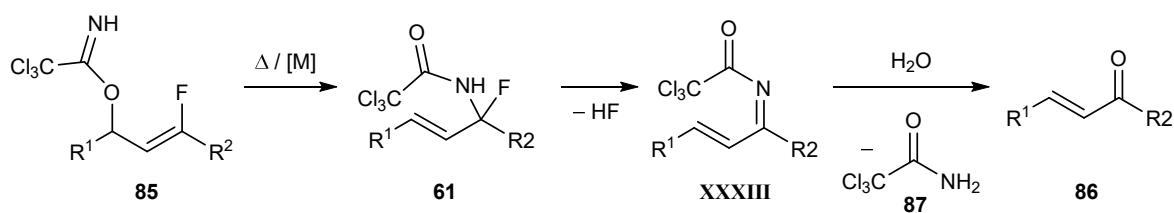
Anschließend wurde versucht, das Trichloracetimidat **85** unter literaturbekannten Bedingungen zu dem Amid **61** umzulagern. Über eine thermische Umlagerung mit Zugabe von K_2CO_3 konnte das Amid nicht dargestellt werden. Neben einem Eliminierungsprodukt konnte hauptsächlich Enon **86** isoliert werden (Schema 57).



Schema 57: Die thermische OVERMAN-Umlagerung führt nicht zu Amid **61**, sondern zum defluorierten Enon **86**.

Auch eine Übergangsmetall katalysierte Variante mit $PdCl_2(MeCN)_2$ ^[107] als Katalysator führte nicht zu dem erwünschten Umlagerungsprodukt **61**, sondern fast ausschließlich zu dem defluorierten Keton **86**.

Eine mögliche Erklärung für die Entstehung dieses Nebenprodukts ist, dass die OVERMAN-Umlagerung zwar erfolgreich verläuft, das Produkt **61** aber unter den gegebenen Bedingungen nicht stabil ist und das Fluor mit dem Wasserstoff des Amid-Stickstoffs eine HF-Eliminierung eingeht. Das dabei entstehende Acylimin **XXXIII** könnte durch die anschließende wässrige Aufarbeitung zu Keton **86** hydrolysiert werden (Schema 58).



Schema 58: Möglicher Mechanismus für die Entstehung des defluorierten Enons **86**.

Da Strukturmotiv **61**, welches bei einer erfolgreichen OVERMAN-Umlagerung entstehen würde, möglicherweise nicht stabil ist, wurde die OVERMAN-Umlagerung nicht weiter untersucht.

3.3 Darstellung von 3-Fluorallylnitrilen

Fluoralkene **88** wurden mehrfach auf ihre Eigenschaften als Peptidmimetika untersucht.^[109–112] Das freie Elektronenpaar des Stickstoffs wird in einer Amidbindung durch das π -System des Carbonyls delokalisiert, weshalb die C-N-Bindung einen starken Doppelbindungscharakter besitzt. Zusätzlich besitzt Fluor einen ähnlichen VAN DER WAALS Radius wie die Carbonylgruppe, weshalb Größe, Winkel und Rigidität eines Fluoralkens **88** und einer Amidbindung sehr ähnlich sind. Des Weiteren kann Fluor auch Wasserstoffbrücken ausbilden, wenn auch deutlich schwächere als die der Carbonylgruppe. Auch ist die Ladungsverteilung innerhalb des Fluoralkens **88** durch die hohe Elektronegativität des Fluors ähnlich wie die der Amidbindung.^[111,112] Die Fluoralkene **88** haben gegenüber der Peptidbindung den Vorteil, dass sie eine deutlich größere Beständigkeit gegenüber Proteolyse aufweisen. Sie können außerdem die Lipophilie der Verbindung erhöhen, was zu einer besseren Membranpermeabilität führen kann (siehe Kapitel 1.1).^[109–111]

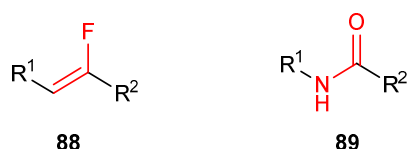
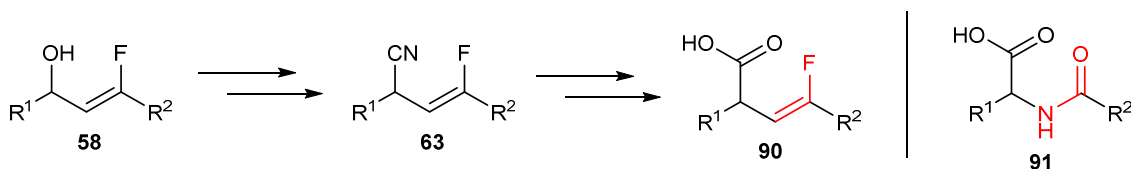


Abbildung 8: Vergleich eines Fluoralkens **88** und einem Amid **89**.

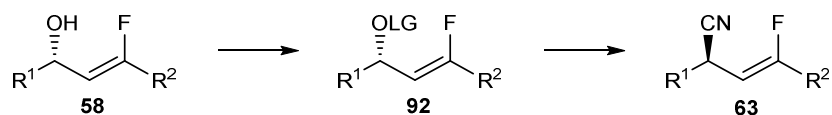
Die 3-Fluorallylalkohole **58** könnten als Vorläufer für Dipeptide dienen, in denen eine Amidbindung durch ein Fluoralken ersetzt ist. Dafür wäre jedoch eine Säuregruppe an der aktuellen Position des Allylalkohols notwendig. Die Substitution eines Derivats des Allylalkohols **58** mit einem Nitril würde zu der Einführung des benötigten C1-Bausteins führen. Das Nitril **63** könnte anschließend unter literaturbekannten Bedingungen zu der Säure **90** umgewandelt werden (Schema 59).



Schema 59: Geplante Syntheseroute zur Säure **90**, die ähnliche Eigenschaften wie ein Peptid **91** vorweisen könnte.

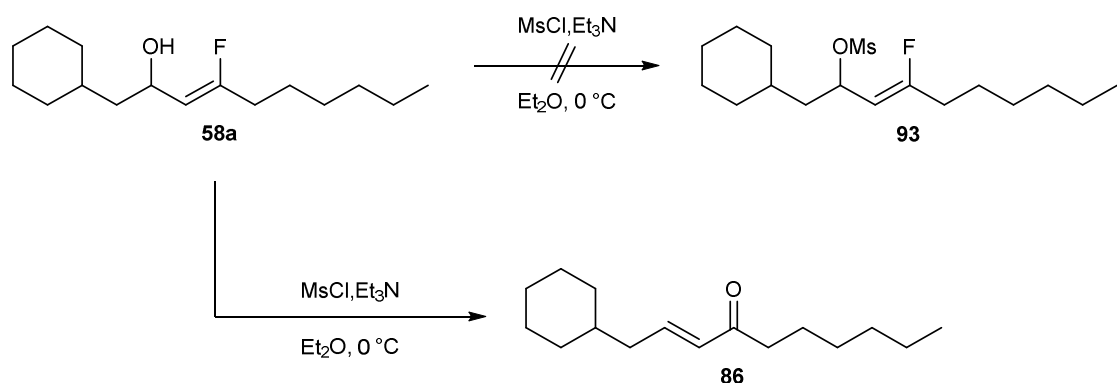
3.3.1 Nukleophile Substitution

Die wohl einfachste Variante, um die Alkoholfunktion in ein Nitril zu überführen, ist die nukleophile Substitution. Dafür soll der Alkohol in eine gute Abgangsgruppe überführt und anschließend durch ein Nitril-Nukleophil substituiert werden. Dabei würde im Idealfall die Stereoinformation erhalten bleiben, da eine S_N2 -Reaktion zu einer Inversion des Stereozentrums führt (*Schema 60*).



Schema 60: Geplante Synthese zur Darstellung des 3-Fluorallylnitrils **63** über eine nukleophile Substitution.

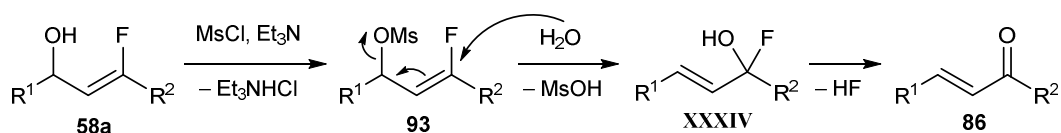
Der racemische 3-Fluorallylalkohole **58a** sollte zuerst in das Mesylat **93** überführt werden. Allerdings konnte nicht das mesylierte Produkt isoliert werden, sondern erneut das defluorierte Enon **86** (*Schema 61* / Vergleich *Schema 58*).



Schema 61: Versuchte Mesylierung des 3-Fluorallylalkohols **58a**: Es entsteht erneut das defluorierte Enon **86**.

Mechanistisch könnte, nach erfolgreicher Mesylierung des Alkohols **58a**, bei der wässrigen Aufarbeitung ein Wasser-Molekül nukleophil in α -Position zum Fluor angreifen. Die Verschiebung der Doppelbindung führt daraufhin zu einer Abspaltung des Mesylats. Dabei entsteht die α -Hydroxyfluor-Verbindung **XXXIV**, die nicht stabil ist und in einer Eliminierung zum defluorierten Enon **86** reagiert (*Schema 62*).

Synthesedurchführung

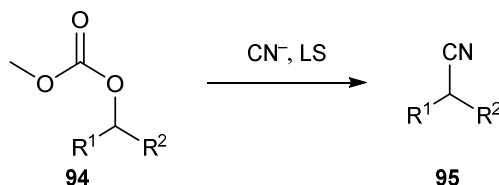


Schema 62: Möglicher Mechanismus, der zur Darstellung des defluorierten Enons **86** führt.

Auch die Triflierung des 3-Fluorallylalkohols **58a** führte nicht zu der erwünschten guten Abgangsgruppe, sondern erneut zur Ausbildung des defluorierten Enons **86**. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Möglichkeit, das Nitril in einer S_N2 -Reaktion einzuführen, nicht weiter verfolgt.

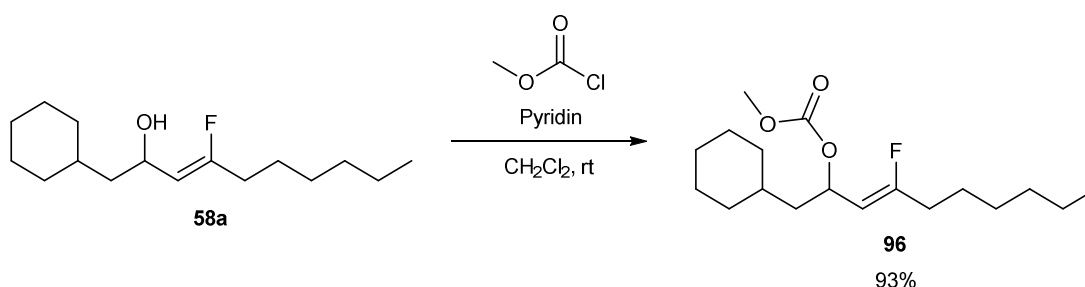
3.3.2 LEWIS-Säure induzierte Einführung des Nitrils

Da weder das Mesylat, noch das Triflat isoliert werden konnten, wurde eine andere literaturbekannte Möglichkeit untersucht, um das Nitril einzuführen. LEWIS-Säuren können verwendet werden, um schwächere Abgangsgruppen zu aktivieren und einen nukleophilen Angriff eines Nitrils zu begünstigen. Für diese Reaktionen genügt meist ein Acetat oder ein Carbonat als Abgangsgruppe (*Schema 63*).



Schema 63: Einführung eines Nitrils durch Aktivierung eines Carbonats **94** durch eine LEWIS-Säure.

Das Carbonat **96** konnte aus dem 3-Fluorallylalkohol **58a** in guter Ausbeute und ohne Bildung von Nebenprodukten hergestellt werden (*Schema 64*).

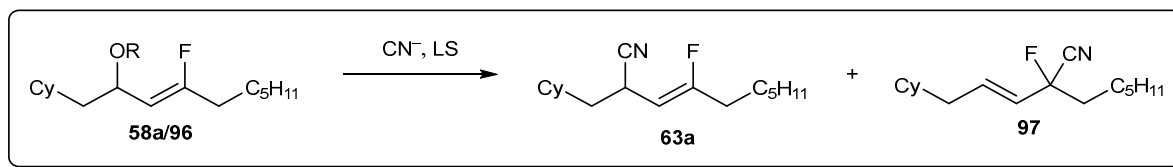


Schema 64: Darstellung von Carbonat **96**.

Für die Einführung des Nitrils wurden unterschiedliche LEWIS-Säuren und Nitrilquellen eingesetzt (*Tabelle 2*). Die Umsetzung des Carbonats **96** mit TiCl_4 als LEWIS-Säure und $t\text{BuNC}$ als Nitrilquelle führte hauptsächlich zu Zersetzung des Edukts und nur in Spuren zum erwünschten Nitril **63a** (Eintrag 1).^[113] Die Verwendung von SnCl_4 als LEWIS-Säure führte zu Nitril **63a** in einer Ausbeute von 18%, allerdings konnte auch hier eine vermehrte Zersetzung des Edukts beobachtet werden (Eintrag 2).^[114] Die Verwendung von InBr_3 in Verbindung mit TMSCN führte zu einer erhöhten Ausbeute von 31% des erwünschten Nitrils **63a**, wobei jedoch eine teilweise Isomerisierung der Doppelbindung beobachtet werden konnte ($Z/E = 3:1$). Außerdem konnte das Regioisomer **97** beobachtet werden (Eintrag 3).^[115] Da VICENNATI *et al.* ein Nitril, InBr_3 katalysiert, auch direkt vom Alkohol einführen konnten, wurde auch diese Reaktion untersucht.^[115] Das Ergebnis war identisch mit dem des Carbonats **96**. Auch hier

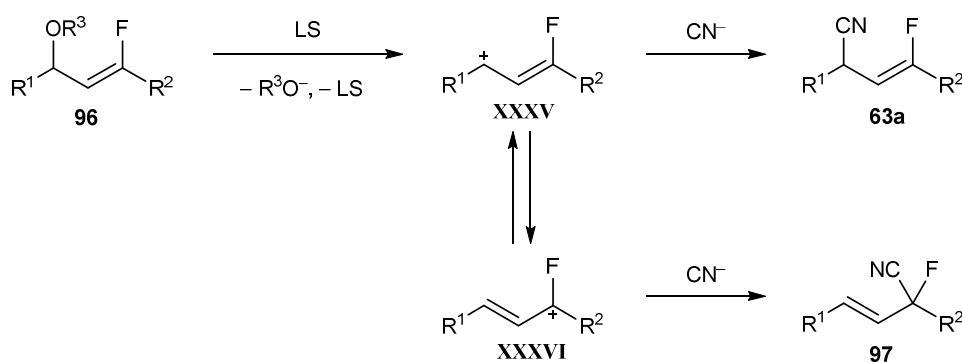
konnte eine Isomerisierung der Doppelbindung und die Bildung des Regioisomers **97** beobachtet werden (Eintrag 4).

Tabelle 2: Einführung der Nitril-Gruppe durch verschiedene LEWIS-Säuren.



	R	CN ⁻	LEWIS-Säure	Bedingungen	Ausbeute 63a (Z/E)	Ausbeute 97
1	CO ₂ Me	<i>t</i> BuNC	TiCl ₄	CH ₂ Cl ₂ , -78 °C → rt	Spuren	–
2	CO ₂ Me	<i>t</i> BuNC	SnCl ₄	CH ₂ Cl ₂ , -78 °C → rt	18% (>20:1)	–
3	CO ₂ Me	TMSCN	InBr ₃	CH ₂ Cl ₂ , rt	31% (3:1)	32%
4	H	TMSCN	InBr ₃	CH ₂ Cl ₂ , rt	31% (3:1)	32%

Die Bildung des Regioisomers **97** könnte auf eine kationische Zwischenstufe hindeuten (Schema 65). Obwohl es zu dem Mechanismus keine Studien gibt, ist ein freies Carbokation während der Reaktion nicht unwahrscheinlich.^[115] Eine kationische Zwischenstufe wäre mesomeriestabilisiert und könnte dadurch zu den beiden Regioisomeren **63a** und **97** führen.



Schema 65: Darstellung der Regioisomere **63a** und **97** über die möglichen kationischen Zwischenstufen **XXXV** und **XXXVI**.

Eine kationische Zwischenstufe würde nicht nur zu Regioselektivitätsproblemen führen, sondern auch ein skalemisches Stereozentrum racemisieren. Wegen der geringen Ausbeuten

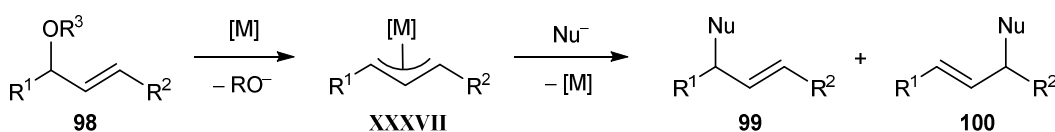
Synthesedurchführung

und den potenziellen Regio- und Stereoselektivitätsproblemen wurde die Einführung des Nitrils über eine LEWIS-Säure katalysierte Reaktion nicht weiter verfolgt.

3.3.3 Übergangsmetall katalysierte Allylcyanierung

Eine weitere Möglichkeit, Derivate der 3-Fluorallylalkohole **58** in 3-Fluorallylnitrilen **63** zu überführen, bietet eine Übergangsmetall katalysierte Allylsubstitution. Für die Reaktivität der Allylsubstitution reichen meist schwächere Abgangsgruppen wie Acetate und Carbonate aus.

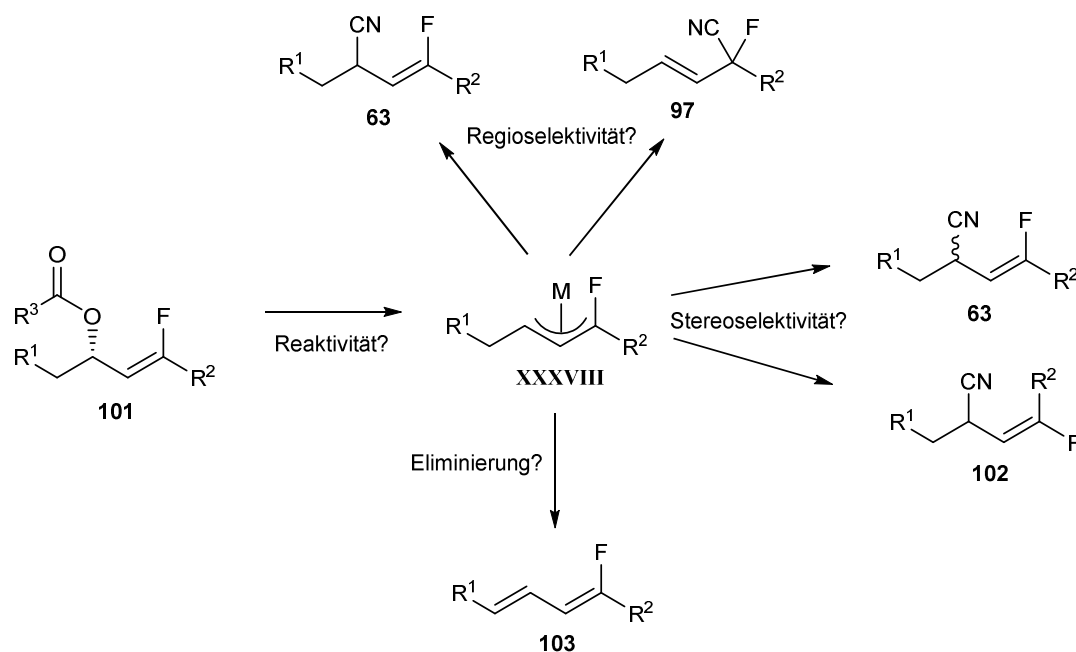
Die Allylsubstitution ist eine Übergangsmetall katalysierte Reaktion, in der häufig ein Metall-Allyl-Komplex **XXXVII** als Zwischenstufe beschrieben wird (*Schema 66*). Eine ausführlichere mechanistische Betrachtung der Allylsubstitution wurde bereits in *Kapitel 1.4* beschrieben.



Schema 66: Übergangsmetall katalysierte Allylsubstitution mit der häufig formulierten η^3 -Zwischenstufe **XXXVII**.

Die Allylsubstitution von 3-Fluorallylalkoholen **58** könnte eine gute Möglichkeit sein, 3-Fluorallylnitrilen **63** darzustellen, birgt allerdings auch einige potenzielle Probleme (*Schema 67*). Ein Problem könnte die Reaktivität der Verbindung sein. Das elektronenziehende Fluor könnte die Ionisierung (häufig der geschwindigkeitsbestimmende Schritt) erschweren, da die elektronenarme Zwischenstufe **XXXVIII** schlechter stabilisiert ist. Eventuell benötigte hohe Temperaturen könnten zu einem weiteren Problem führen: der Eliminierung. Auch wenn Reaktivität vorhanden ist, kann es noch zu einigen Problemen kommen. Eines könnte die Regioselektivität der Reaktion sein. Dabei sollte neben dem verwendeten Katalysatorsystem auch der Einfluss des Fluors untersucht werden. Auch kann die Stereoselektivität der Reaktion problematisch sein, da neben einer Isomerisierung der Doppelbindung auch eine Stereoerosion des skalemischen Stereozentrums möglich ist.

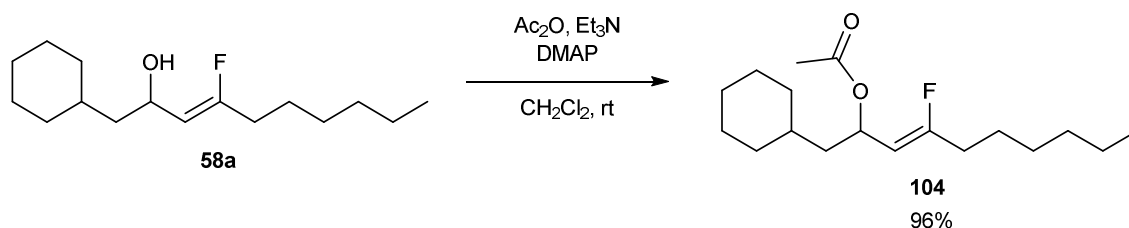
Synthesedurchführung



Schema 67: Mögliche Probleme, die bei einer Allylcyanierung von Derivaten der 3-Fluorallylalkohole **101** auftreten könnten.

Reaktivität der Allylcyanierung

Um neben dem schon beschriebenen Carbonat **96** (s. Kapitel 3.3.2) ein weiteres, für die Allylsubstitution einsetzbares, Substrat zu haben, wurde Acetat **104** hergestellt. Dies gelang in sehr guter Ausbeute und ohne die Bildung von Nebenprodukten (Schema 68).

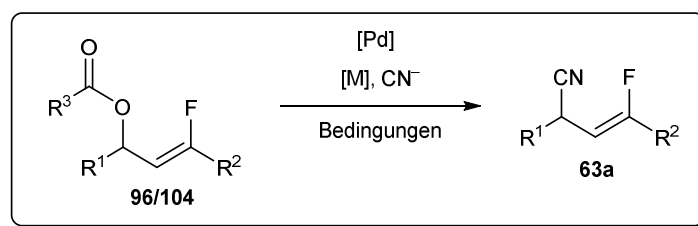


Schema 68: Acetylierung von 3-Fluorallylalkohol **58a**.

Mit Carbonat **96** und Acetat **104** sollten nun Allylsubstitutionen mit unterschiedlichen Katalysatoren und Bedingungen getestet werden. Da Palladium in Allylsubstitutionen ein häufig eingesetzter Katalysator ist, wurden zuerst verschiedene Palladiumkatalysatoren untersucht (Tabelle 3). Das Carbonat **96** wurde mit NaCN als Nitrilquelle und dem häufig verwendeten $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ^[62,116] als Katalysator umgesetzt (Eintrag 1). Hier konnte jedoch auch bei hohen Temperaturen, neben wenig Eliminierungsprodukt, kein Umsatz des Edukts beobachtet werden. Die Verwendung von TMSCN als Nitril-Quelle wurde von TSUJI *et al.* zum

ersten Mal in einer Allylsubstitution eingesetzt.^[117] Eine Studie führte zu der Annahme, dass das TMS-CN nicht nur als Nitril-Quelle fungiert, sondern auch (möglicherweise als schwache LEWIS-Säure) einen Einfluss auf die Reaktivität hat.^[62] Jedoch konnte auch bei Verwendung von TMS-CN bei der Allylsubstitution des Acetats **104** kein Umsatz des Edukts beobachtet werden (Eintrag 2). Da es in der Reaktion zu keinem Umsatz kam, scheint die Ionisierung das Problem zu sein. Diese ist bei einem elektronenarmen System wie diesem erschwert, da die elektronenarme Zwischenstufe schlecht stabilisiert wird. Daher wurden ein elektronenreicherer Katalysator [Pd(PtBu₃)₂] und hohe Temperaturen verwendet. Im Falle des Carbonats **96** konnten erstmals Spuren des Nitrils **63a** nachgewiesen werden (Eintrag 3). Die Umsetzung des Acetats **104** unter den gleichen Bedingungen führte zu Nitril **63a** in einer Ausbeute von 52%. Allerdings konnte eine Isomerisierung der Doppelbindung beobachtet werden, sodass ein untrennbares Gemisch von *Z*- und *E*-Doppelbindung in einem Verhältnis von 1.7:1 erhalten wurde (Eintrag 4).

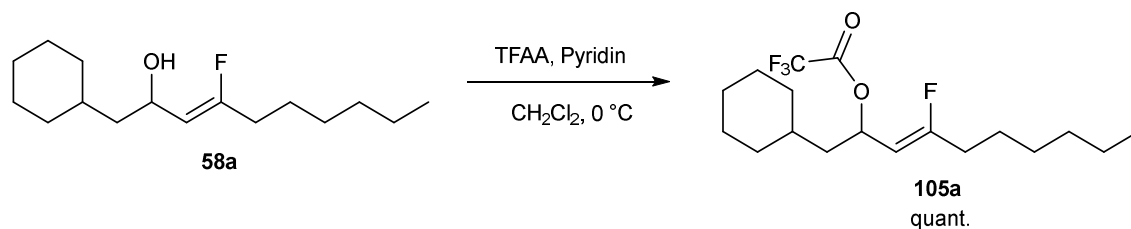
Tabelle 3: Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Palladium katalysierte Allylsubstitution.



	R	CN ⁻ -Quelle	Katalysator	Bedingungen	Ausbeute 63a (<i>Z</i> / <i>E</i>)
1	OCH ₃	NaCN	Pd(PPh ₃) ₄	Toluol, 90 °C	–
2	CH ₃	TMS-CN	Pd(PPh ₃) ₄	THF, 65 °C	–
3	OCH ₃	TMS-CN	Pd(PtBu ₃) ₂	Toluol, 90 °C	Spuren
4	CH ₃	TMS-CN	Pd(PtBu ₃) ₂	Toluol, 90 °C	52% (1.7:1)

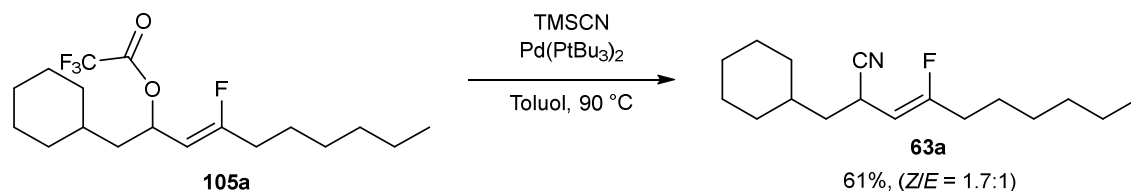
Da das Acetat im Vergleich zum Carbonat eine bessere Abgangsgruppe ist, wurde angenommen, dass eine noch bessere Abgangsgruppe zu höheren Ausbeuten führen würde. Daher wurde aus dem 3-Fluorallylalkohol **58a** das Trifluoracetat **105a** hergestellt. Das Trifluoracetat **105a** ist so stabil, dass es nicht direkt zu einer Defluorierung kommt wie beim Mesylat **93** (s. Kapitel 3.3.1), aber nicht stabil genug für eine säulenchromatographische Aufreinigung. Da jedoch ein quantitativer Umsatz zu beobachten war, konnte das

Trifluoracetat **105a** ohne weitere Aufreinigung in der Allylsubstitution eingesetzt werden (Schema 69).^[118]



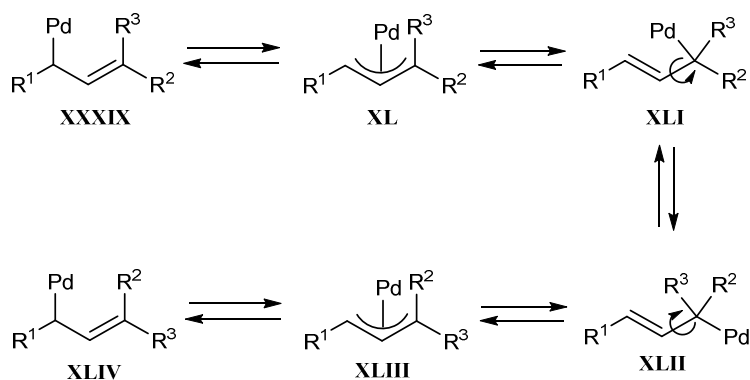
Schema 69: Darstellung des Trifluoracetats **105a**.

Die Umsetzung des Trifluoracetats **105a** in der Allylsubstitution führte tatsächlich zu einer weiteren Ausbeutesteigerung auf 61%, jedoch konnte auch hier eine Isomerisierung der Doppelbindung beobachtet werden ($Z/E = 1.7:1$) (Schema 70).



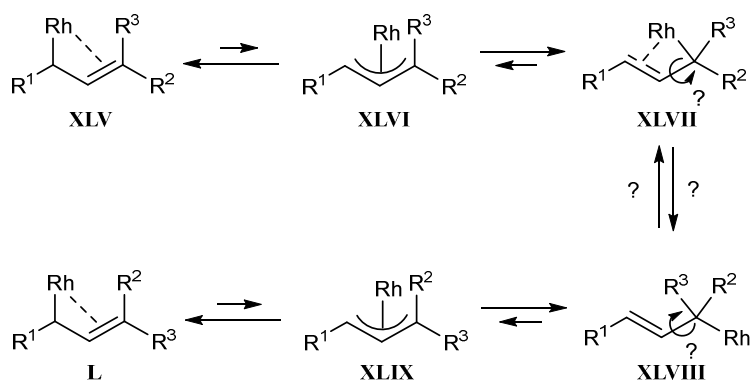
Schema 70: Allylsubstitution des Trifluoracetats **105a**.

Eine mögliche mechanistische Erklärung dafür ist, dass nach der Ionisierung mehrere palladiumhaltige Zwischenstufen entstehen können, die im Gleichgewicht zueinander stehen.^[58] Die beiden η^1 -Komplexe **XXXIX** und **XLI** sind über den η^3 -Komplex **XL** miteinander verbunden. Die freie Drehbarkeit der Einfachbindung in η^1 -Komplex **XLI** würde dann nach der Rückreaktion über den η^3 -Komplex **XLIII** zu einer Isomerisierung der Doppelbindung führen (Schema 71).



Schema 71: Mögliche mechanistische Erklärung für die Isomerisierung der Doppelbindung.

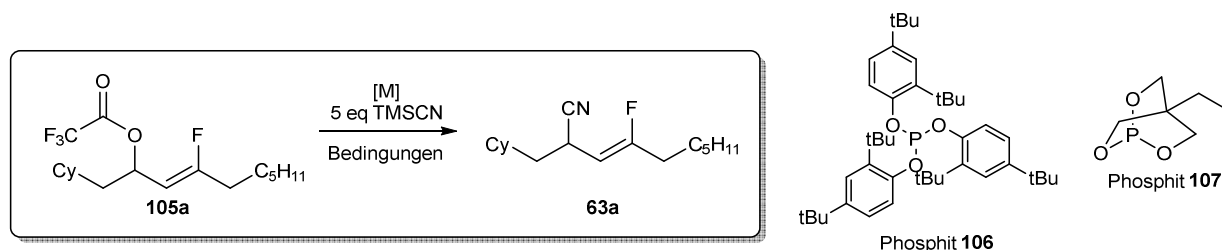
Eine Lösung des Problems könnte die Verwendung eines Metalls sein, das weniger Affinität zur Bildung eines η^3 -Komplexes besitzt. Bei der Verwendung von Rhodium als Katalysator wird die Zwischenstufe in der Literatur auch als Enyl-Komplex **XLV** beschrieben.^[57] Dieser kann zwar auch über einen η^3 -Komplex **XLVI** in das Regioisomer **XLVII** überführt werden, diese σ - π - σ -Isomerisierung ist aber häufig langsamer als der Angriff des Nukleophils (s. *Kapitel 1.4*). Darüber hinaus könnte die Bildung eines Enyls **XLVII** die Rotations der Einfachbindung erschweren, was zusätzlich zu einer Abschwächung der Doppelbindungsisomerie führen würde (*Schema 72*).



Schema 72: Mögliche Zwischenstufen bei der Rhodium katalysierten allylischen Substitution.

Für die Rhodium katalysierte Allylsubstitution des Trifluoracetats **105a** wurde eine Methode von EVANS *et al.* verwendet, bei der $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$, in Verbindung mit Phosphiten, als Katalysatoren eingesetzt wurden (*Tabelle 4*).^[65] Dabei konnte mit $\text{P}(\text{OMe})_3$ als Ligand kaum Umsatz des Edukts und später hauptsächlich Eliminierung beobachtet werden (Eintrag 1). Das Nitril **63a** konnte nur in Spuren erhalten werden. Die Verwendung von $\text{P}(\text{OPh})_3$ führte dagegen zu dem Nitril **63a** in einer Ausbeute von 50% (Eintrag 2). Zwar konnte auch hier eine partielle Isomerisierung der Doppelbindung beobachtet werden, allerdings in einem viel geringeren Maß als bei der Palladium katalysierten Variante. So konnte das Nitril **63a** in einem *Z/E*-Verhältnis von 10:1 isoliert werden. Der Wechsel des Lösungsmittels auf THF führte zu einer Ausbeutesteigerung auf 62% (Eintrag 3). Der Einsatz des elektronenreicheren und sterisch anspruchsvolleren Phosphits **106** ergab eine sehr gute Ausbeute von 80% mit einem sehr gutem *Z/E*-Verhältnis von 11:1 (Eintrag 4). Eine Verringerung der Katalysatormenge von 20% auf 5% führte nur zu einer gering schlechteren Ausbeute (Eintrag 5). Die Verwendung des Phosphits **107**^[119] ergab zwar auch eine sehr gute Ausbeute (82%), jedoch konnte hier eine deutlich erhöhte Doppelbindungsisomerisierung beobachtet werden (Eintrag 6). Der Ligand scheint also auch einen großen Einfluss auf den Mechanismus und damit auf die Selektivität der Reaktion zu haben.

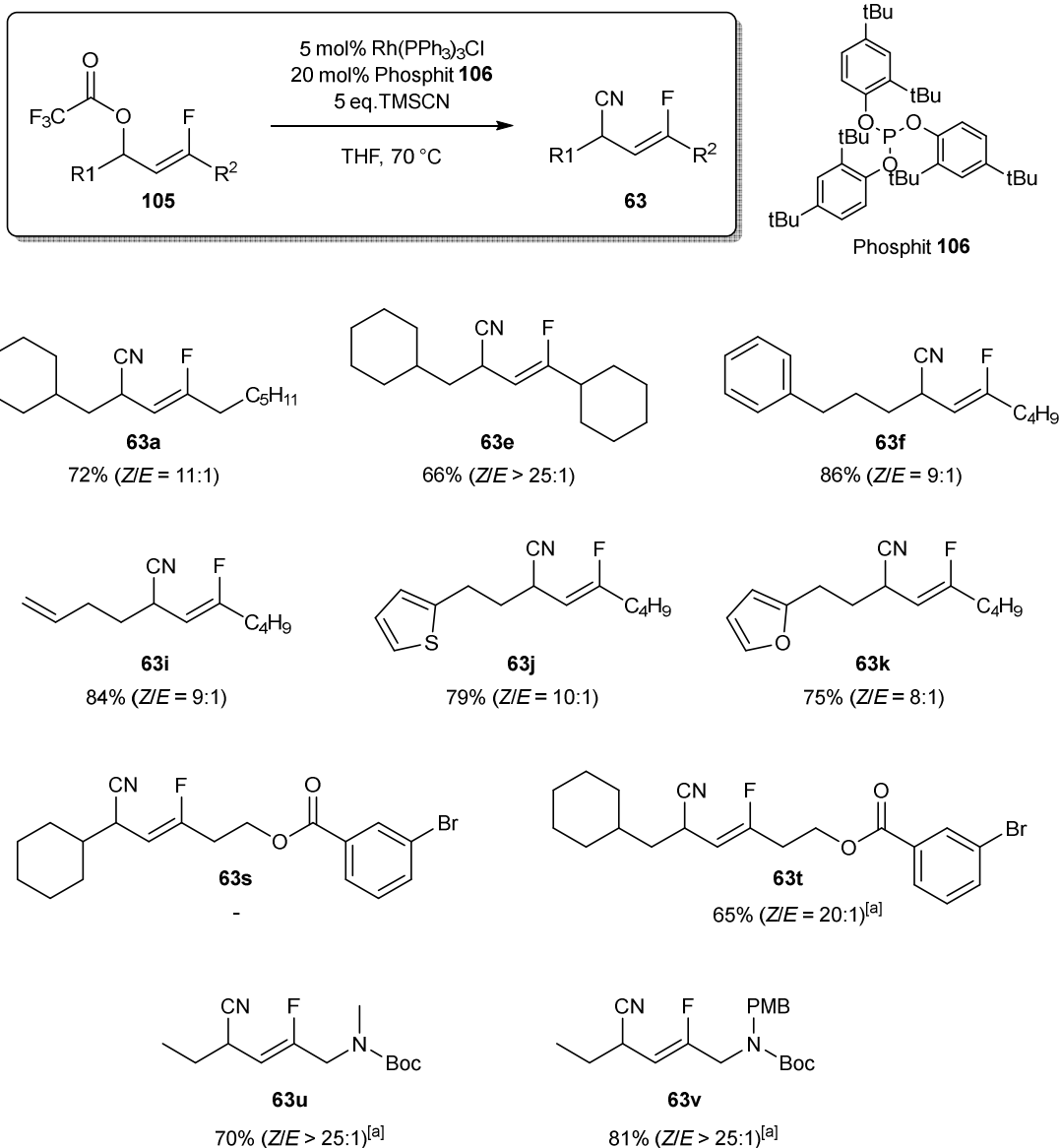
Tabelle 4: Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Rhodium katalysierte Allylsubstitution.



	Katalysator [M]	Ligand	Bedingungen	Ausbeute 63a (Z/E)
1	Rh(PPh ₃) ₃ Cl (20%)	P(OMe) ₃ (80%)	Toluol, 90 °C	Spuren
2	Rh(PPh ₃) ₃ Cl (20%)	P(OPh) ₃ (80%)	Toluol, 90 °C	50% (10:1)
3	Rh(PPh ₃) ₃ Cl (20%)	P(OPh) ₃ (80%)	THF, 70 °C	62% (10:1)
4	Rh(PPh ₃) ₃ Cl (20%)	Phosphit 106 (80%)	THF, 70 °C	80 (11:1)
5	Rh(PPh ₃) ₃ Cl (5%)	Phosphit 106 (20%)	THF, 70 °C	72% (9:1)
6	Rh(PPh ₃) ₃ Cl (20%)	Phosphit 107 (80%)	THF, 70 °C	82% (3:1)

Mit den optimierten Reaktionsbedingungen (Tabelle 4, Eintrag 5) wurde die Allylsubstitution an verschiedenen Trifluoracetaten **105** durchgeführt. Dabei konnte beobachtet werden, dass Aromaten **63f**, Heteroaromaten **63j** und **63k**, Doppelbindungen **63i** und Esterfunktionen **63t** toleriert werden. Eine sterisch anspruchsvolle Gruppe in α -Position zum Trifluoracetat scheint die Reaktion zu unterdrücken, während eine sterisch anspruchsvolle Gruppe in α -Position zum Fluor keinen nennenswerten Einfluss auf die Reaktivität hat. Der Katalysator mit seinen sterisch anspruchsvollen Liganden scheint also, nach der Ionisierung, eher auf der vom Fluor distalen Seite lokalisiert zu sein (Vergleich siehe Kapitel 1.4). Mit Ausnahme von **63s** konnten alle Nitrile **63** in guten Ausbeuten und sehr guten Z/E-Verhältnissen isoliert werden. Dabei konnte beobachtet werden, dass eine sterisch anspruchsvolle Gruppe in α -Position zum Fluor die Z/E-Selektivität der Reaktion erhöht. RUTH ESTHER PESSI KENMOGNE und CHRISTOPH MIDDEL konnten zeigen, dass die Allylsubstitution auch mit den geschützten Aminen **63u** und **63v** durchgeführt werden kann (Schema 73).

Synthesedurchführung

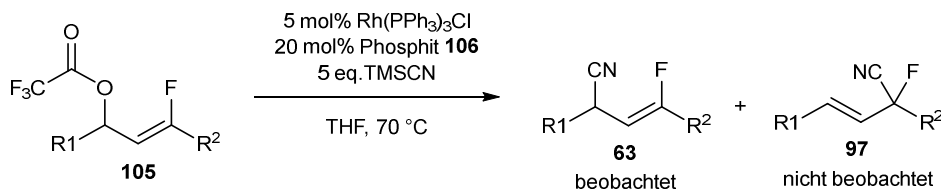


[a] 20 mol% Rh(PPh₃)₃Cl, 80 mol% Phosphit **95**

Schema 73: Darstellung verschiedener 3-Fluorallylnitrilen **63** durch die Umsetzung von Trifluoracetaten **105** in der Allylsubstitution.

Regioselektivität der Allylcyanierung

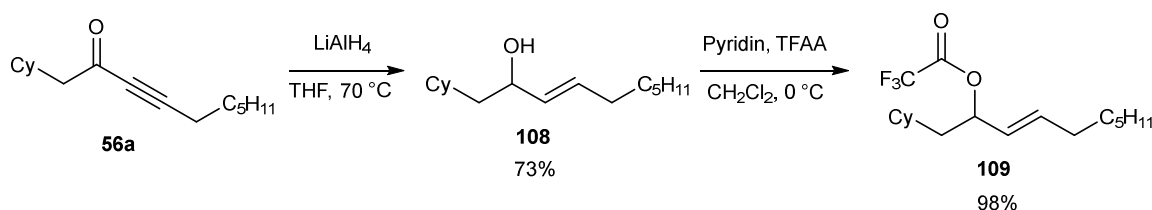
Bemerkenswerterweise konnte bei keinem der hergestellten Nitrile **63** (Schema 73) das Regioisomer **97** beobachtet werden (Schema 74).



Schema 74: Nur das vom Fluor aus distale Nitril **63** konnte beobachtet werden.

Das könnte entweder auf das verwendete Katalysatorsystem oder den Einfluss des Fluors zurückgeführt werden. Da dem Rhodium ein „memory effect“ zugesprochen wird,^[57] der zu einer erhöhten S_N2-Selektivität führt (s. Kapitel 1.4), ist eine erhöhte Regioselektivität anzunehmen. Eine vollständige Kontrolle der Regioselektivität durch den Katalysator wäre in einem System, in dem (fast) keine Seitenkettendifferenzierung vorliegt, jedoch ungewöhnlich.

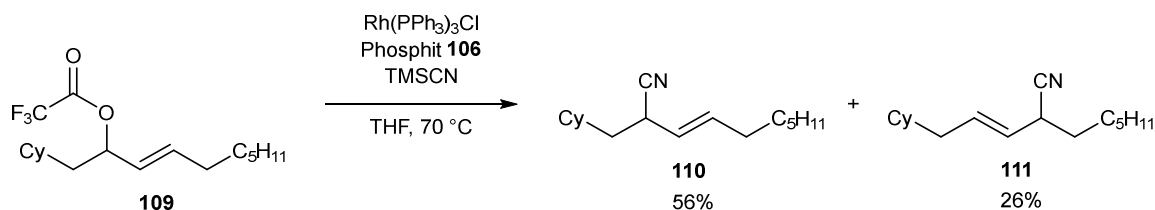
Um den Einfluss des Fluors auf die Regioselektivität zu untersuchen, sollte die Allylsubstitution mit dem unfluorierten Substrat **109** durchgeführt werden. Dieses konnte in einer zweistufigen Synthese aus Inon **56a** dargestellt werden. Dabei wurde im ersten Schritt sowohl die Ketofunktion reduziert als auch die Dreifachbindung *E*-Selektiv in die Doppelbindung überführt. Der dabei entstandene Allylalkohol **108** wurde anschließend zu dem Trifluoracetat **109** umgesetzt (Schema 75).



Schema 75: Zweistufige Darstellung des Trifluoracetats **109** aus Inon **56a**.

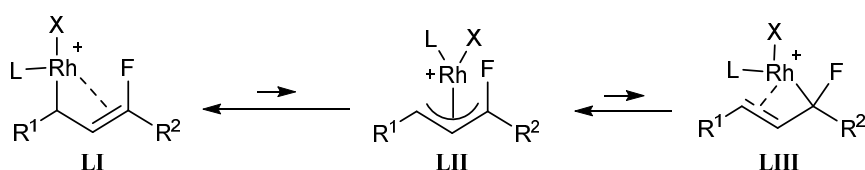
Der Einsatz des Trifluoracetats **109** in der Allylsubstitution führte zu einem untrennbaren Gemisch aus dem S_N2- und dem S_N2'-Produkt in einem Verhältnis von ca 2:1 (Schema 76). Der Überschuss des S_N2-Produkts kann dem „memory effect“ des Rhodiums zugeschrieben werden. Es wird allerdings auch deutlich, dass das Fluor notwendig ist für die vollständige Kontrolle der Regioselektivität der Reaktion.

Synthesedurchführung



Schema 76: Die Allylsubstitution des unfluorierten Substrats **109** führt zu einem Gemisch der beiden Regioisomere **110** und **111**.

Eine mögliche mechanistische Erklärung der perfekten Regioselektivität ist in *Schema 77* dargestellt. Die Wahrscheinlichkeit, dass das elektronenarme Rhodium eine η^1 -Verbindung **LIII** mit dem Fluor-Kohlenstoff eingeht, ist aufgrund der elektronenziehenden Wirkung des Fluors sehr gering. Da auch ein η^3 -Komplex **LII** aufgrund der Eigenschaften des Rhodiums eher unwahrscheinlich ist,^[57] wird vermutlich Enyl **LI** als Hauptzwischenstufe vorliegen. Dieses Postulat wird dadurch unterstützt, dass keine Reaktion stattfindet, wenn R^1 eine sterisch anspruchsvolle Gruppe ist. Für diesen Fall würde sich vermutlich Zwischenstufe **LI** aus sterischen Gründen und Zwischenstufe **LIII** aus elektronischen Gründen nicht ausbilden.

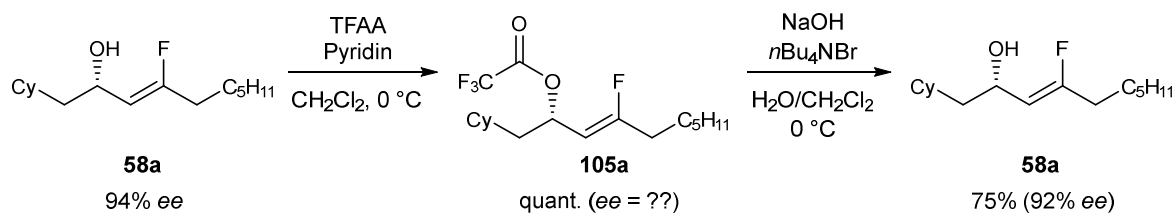


Schema 77: Mögliche mechanistische Erklärung für die perfekte Regioselektivität der Allylsubstitution.

Stereoselektivität der Allylcyanierung

Da schon auf die Doppelbindungsisomerie während der Allylsubstitution eingegangen wurde, wird in diesem *Kapitel* die Allylsubstitution von skalemischen Trifluoracetaten beschrieben. Da Trifluoracetat **105a** so instabil ist, dass keine asymmetrische GC gemessen werden konnte, war die Aussage, mit welchem Enantiomerenüberschuss die Allylsubstitution gestartet wurde, schwierig. Es konnte zwar angenommen werden, dass das Stereozentrum des Allylalkohols bei der Umsetzung zum Trifluoracetat nicht beeinträchtigt wird, um dies aber tatsächlich zu beweisen wurde das skalemische Trifluoracetat **105a** anschließend wieder in den 3-Fluorallylalkohol **58a** überführt (*Schema 78*).

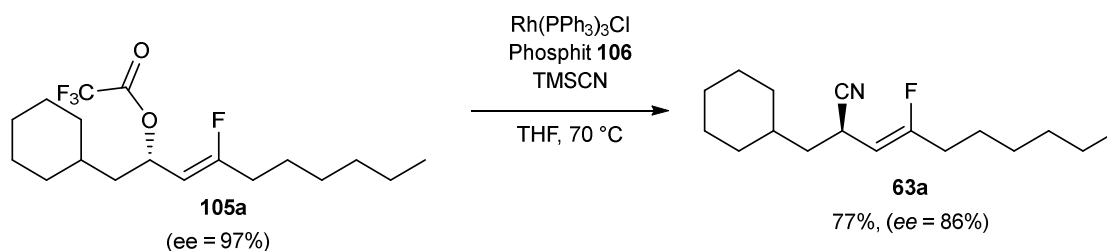
Synthesedurchführung



Schema 78: Umsetzung des 3-Fluorallylkohols **58a** zum Trifluoracetat **105a** und anschließender Rückreaktion zum 3-Fluorallylkohol **58a**.

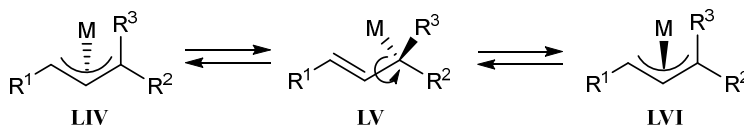
Da 3-Fluorallylkohol **58a** nach der Rückreaktion einen nahezu identischen *ee* aufwies, konnte davon ausgegangen werden, dass bei der Darstellung der Trifluoracetate **105** die stereochemische Information nicht verloren geht.

Der Einsatz des skalemischen Trifluoracetats **105a** in der Allylsubstitution führt zwar zu dem skalemischen Nitril **63a**, jedoch konnte eine Stereoerosion beobachtet werden. Der Enantiomerenüberschuss verringerte sich von 97% auf 86% (*Schema 79*).



Schema 79: Allylsubstitution mit dem skalemischen Trifluoracetat **105a**.

Eine solche Stereoerosion ist in der Literatur nicht unbekannt.^[62] Mechanistisch werden zwei unterschiedliche Mechanismen diskutiert.^[58] Die Stereoinformation könnte durch einen η^3 - η^1 - η^3 Mechanismus verloren gehen. Dabei führt die freie Drehbarkeit der Einfachbindung im η^1 -Komplex **LV** zu Racemisierung des Stereozentrums (s. *Kapitel 1.4*) (*Schema 80*).^[66]

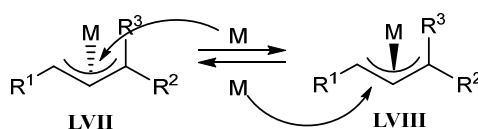


Schema 80: Möglicher Mechanismus zur Racemisierung des Stereozentrums.

Dieser Mechanismus könnte neben der Stereoerosion auch die Isomerisierung der Doppelbindung erklären.

Eine andere Möglichkeit ist, dass in Zwischenstufe **LVII** der Katalysator durch ein anderes Äquivalent des Katalysators substituiert wird, was zu einer Inversion des Stereozentrums führen würde (s. *Kapitel 1.4*) (*Schema 81*).^[67]

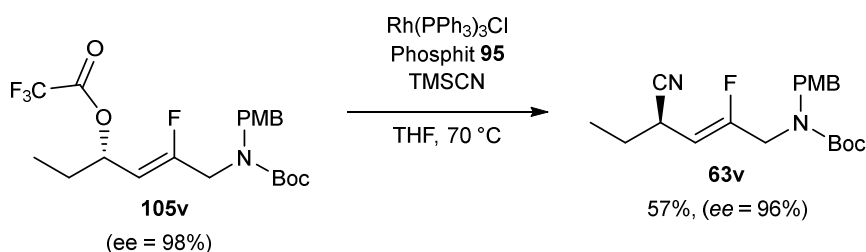
Synthesedurchführung



Schema 81: Alternativer Mechanismus zur Racemisierung des Stereozentrums.

Dieser Mechanismus ist für die Allylsubstitution der fluorierten Trifluoracetate **105** eher unwahrscheinlich, da er abhängig von der Katalysator-Konzentration ist und Untersuchungen gezeigt haben, dass die beobachtete Stereoerosion unabhängig von der Katalysatormenge auftrat.

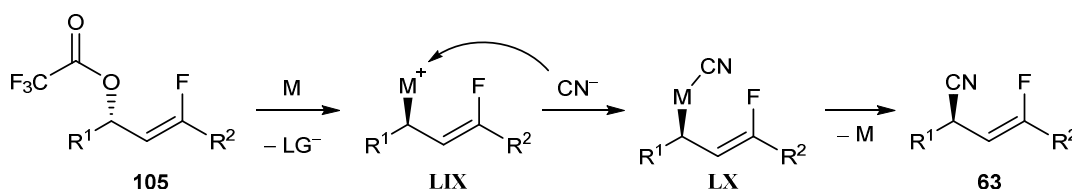
CHRISTOPH MIDDEL konnte zeigen, dass die Allylsubstitution des skalemischen Trifluoracetats **105v** zu fast keiner Stereoerosion führte (Schema 82).



Schema 82: Die Allylsubstitution des skalemischen Trifluoracetats **105v** führt zu fast keiner Stereoerosion.

Ein Grund dafür könnte eine Koordination des Stickstoffs an den Rhodiumkatalysator sein, was die freie Drehbarkeit der Einfachbindung einschränken würde. Dies könnte auch die hervorragende *Z/E*-Selektivität der Reaktion erklären.

Die absolute Stereoinformation wurde nicht untersucht. Es wird aber davon ausgegangen, dass die Nitrile als unstabilisierte Nukleophile erst mit dem Übergangsmetall reagieren und anschließend, durch eine reduktive Eliminierung, das Nitril unter Inversion des Stereozentrums entsteht (Schema 83).^[62]

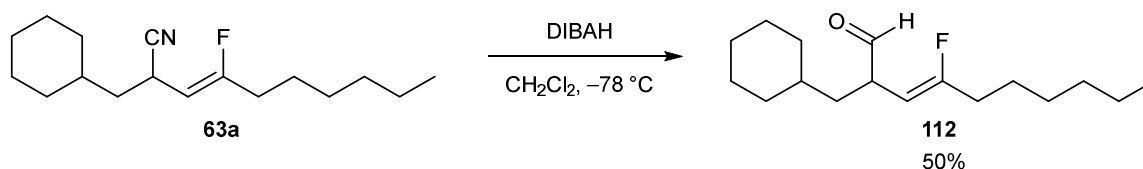


Schema 83: Das Nitril reagiert vermutlich als nicht stabilisiertes Nukleophil und ergibt das Inversionsprodukt **63**.

3.4 Darstellung der 3-Fluorcarbonsäure

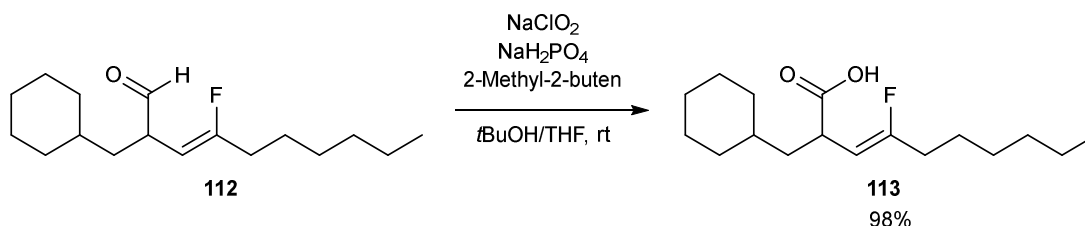
Um Derivate der hergestellten β -Fluorallylnitrile auf ihre Eigenschaften als Peptidmimetika untersuchen zu können, ist es notwendig, die Nitrilfunktion in eine Carbonsäure zu überführen. Dafür gibt es unterschiedliche Synthesen, jedoch wurde eine zweistufige Synthese verwendet, die unter milden Reaktionsbedingungen abläuft und dadurch eine Stereoerosion eines potenziellen Stereozentrums verhindert.

Daher wurde das Nitril **63a** im ersten Schritt mit DIBAH zu dem entsprechenden Aldehyd **112** reduziert. Dies gelang in einer Ausbeute von 50% (Schema 84). Da über Dünnschichtchromatographie ein vollständiger Umsatz beobachtet werden konnte, ist die moderate Ausbeute auf die säulenchromatographische Reinigung des instabilen Aldehyds **112** zurückzuführen. Eine zügige Umsetzung des Rohprodukts in der nachfolgenden Reaktion ist empfehlenswert.



Schema 84: Reduktion des Nitrils **63a** zum Aldehyd **112**.

Eine anschließende PINNICK-Oxidation des Aldehyds **112** führte zu der gewünschten Carbonsäure **113** in einer hervorragenden Ausbeute von 98% (Schema 85).

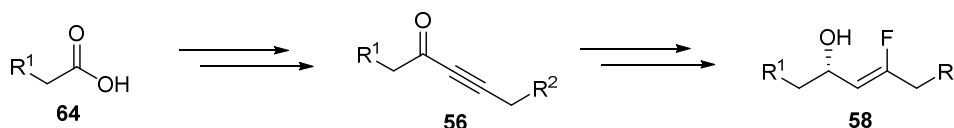


Schema 85: PINNICK-Oxidation des Aldehyds **101** zur Carbonsäure **102**.

Die Reaktionssequenz wurde nur für das racemische Nitril **63a** durchgeführt, sollte sich aber auch auf andere Substrate übertragen lassen. Des Weiteren sollten auch skalemische Substrate unter den Bedingungen ohne Stereoerosion zu den entsprechenden Carbonsäuren umgesetzt werden können.

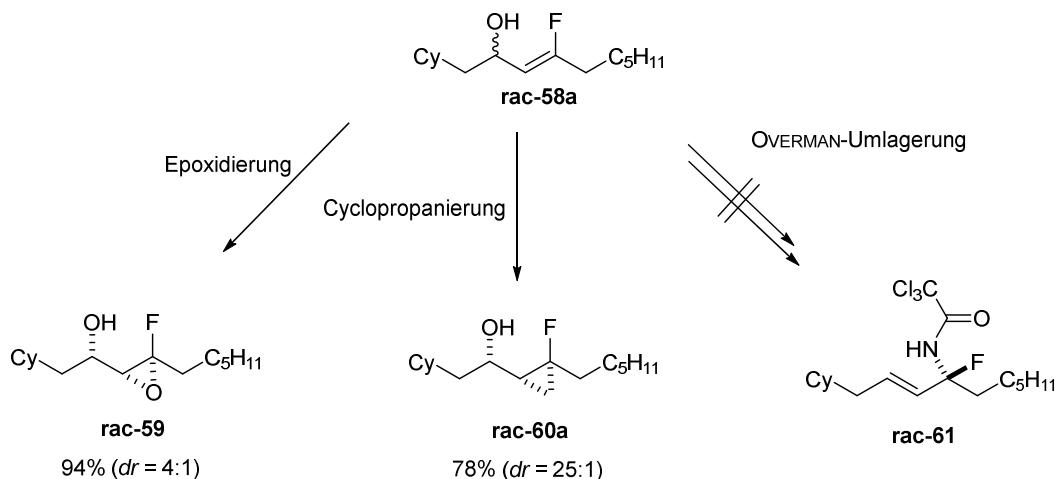
4 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurden aus kommerziell erhältlichen Carbonsäuren **64** in einer zweistufigen Synthese verschiedene Inone **56** hergestellt. Diese konnten durch eine Hydrofluorierung in β -Fluorenone **57** überführt werden. Eine anschließende asymmetrische Reduktion ermöglichte den Zugang von skalemischen 3-Fluorallylalkoholen **58** (Schema 86).



Schema 86: Darstellung der Inone **56** mit anschließender Hydrofluorierung und asymmetrischer Reduktion.

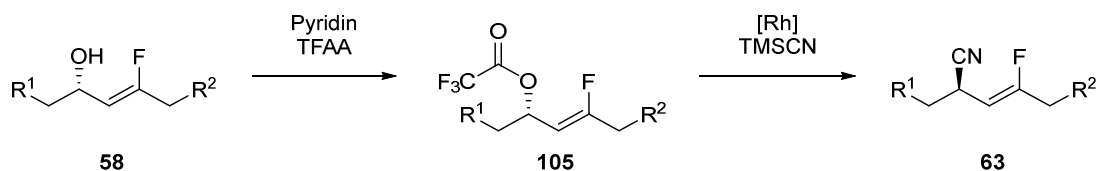
Nach der erfolgreichen Darstellung wurde die Folgechemie von 3-Fluorallylalkoholen **58** entwickelt, um potenzielle fluorhaltige Stereozentren aufzubauen. Dabei gelang, ausgehend von dem racemischen 3-Fluorallylalkohol **58a**, eine Epoxidierung in sehr guter Ausbeute und gutem *dr*. Auch eine Cyclopropanierung konnte in sehr guter Ausbeute, sowie einem hervorragendem *dr* durchgeführt werden. Eine OVERMAN-Umlagerung des entsprechenden Trichloracetimidats war nicht zielführend (Schema 87).



Schema 87: Folgechemie des 3-Fluorallylalkohols **58a** zum Aufbau von potenziellen fluorhaltigen Stereozentren.

Des Weiteren wurden verschiedene 3-Fluorallylalkohole **58** in die entsprechenden Trifluoracetate **105** überführt, welche anschließend sehr erfolgreich in einer Rhodium katalysierten Allylsubstitution zu den Nitrilen **63** umgesetzt werden konnten (Schema 88).

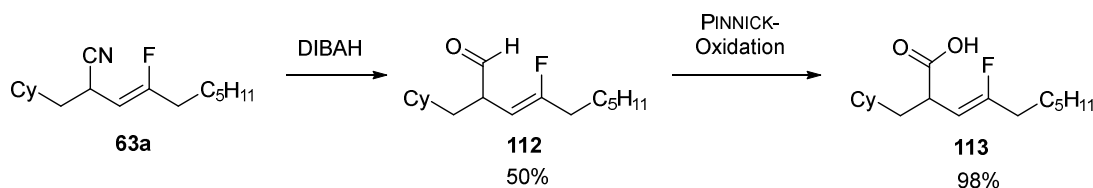
Zusammenfassung und Ausblick



Schema 88: Synthese der Trifluoracetate **105** und anschließender Darstellung der Nitrile **63** über eine Rhodium katalysierte Allylsubstitution.

Dabei wurde neben einer guten Ausbeute und *Z/E*-Selektivität vor allem eine perfekte Regioselektivität beobachtet. Diese konnte, nach mechanistischen Untersuchungen, dem Einfluss des Fluors zugeordnet werden. Die Allylsubstitution skalemischer Trifluoracetate **105** führte zu der Darstellung skalemischer Nitrile **63**, wobei jedoch eine Stereoerosion von etwa 10% *ee* beobachtet wurde.

Die Überführung der Nitrilfunktion in eine Carbonsäure gelang in einer zweistufigen Synthese unter milden Reaktionsbedingungen (*Schema 89*).



Schema 89: Darstellung der Carbonsäure **113** durch Reduktion der Nitrilgruppe zum Aldehyd **112** und anschließender PINNICK-Oxidation.

In dieser Arbeit wurden, in Zusammenarbeit mit CHRISTOPH MIDDEL, alle synthetischen Werkzeuge für die Darstellung von skalemischen 3-Fluorallylcarbonsäuren **113** dargestellt. Durch Variation der Reste könnten so Dipeptid-Analoga **114** hergestellt werden, in denen die fluorhaltige Doppelbindung eine Amid-Bindung imitiert (Abbildung 9).

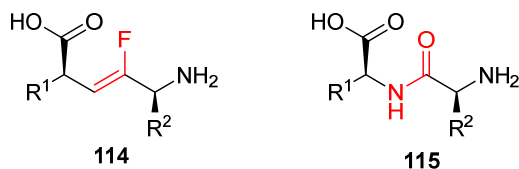
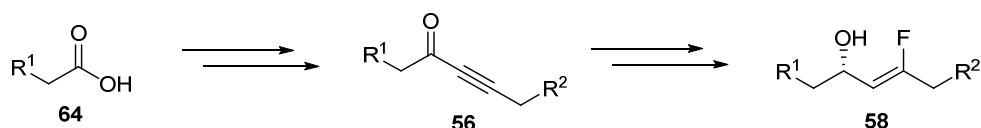


Abbildung 9: Die 3-Fluorallylcarbonsäure **114** ist ein Analogon zu einem Dipeptid **115**.

Der Einsatz dieser Dipeptid-Analoga in langkettigere Peptide könnte Aufschluss auf ihre Eigenschaften als Peptidmimetika geben.

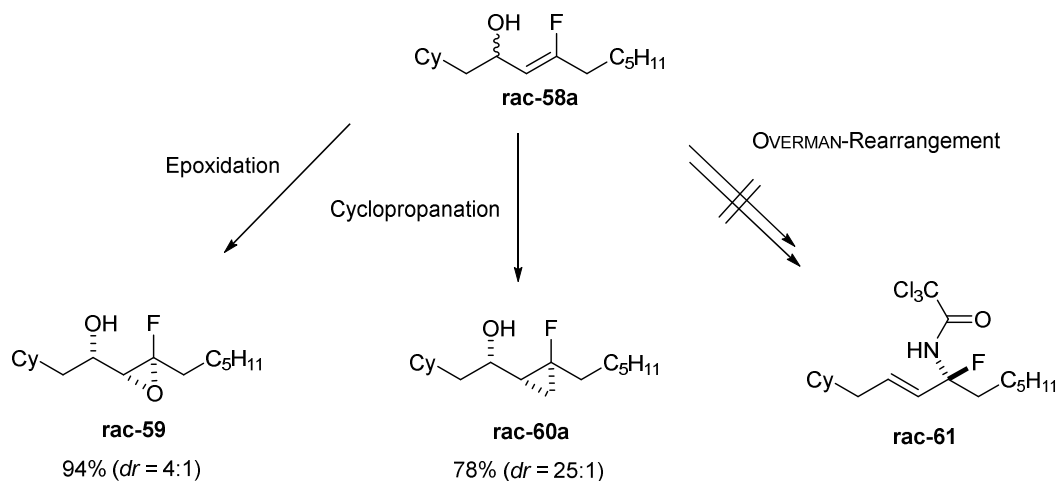
5 Summary

In this thesis, different ynones **56** were generated in a two step synthesis coming from commercial available carboxylic acids **64**. The ynones were hydrofluorinated by the use of AgF to obtain the corresponding β -fluoroenones **57**. An asymmetric reduction led to scalemic 3-fluoroallylic alcohols **58** (*Scheme 1*).



Scheme 1: Generation of ynones **56** followed by hydrofluorination and asymmetric reduction to yield scalemic 3-fluoroallylic alcohols **58**.

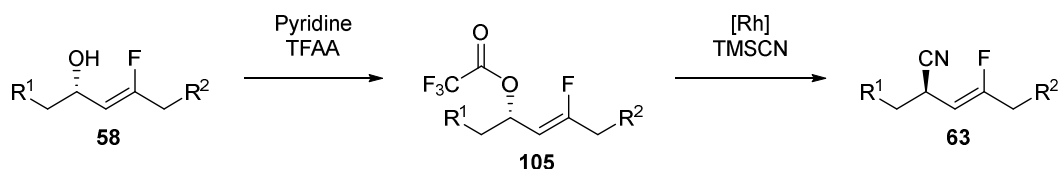
The 3-fluoroallylic alcohols **58** are versatile building blocks and can be used for further functionalization. Herein an epoxidation of racemic 3-fluoroallylic alcohol **58a** is reported. The desired epoxid was isolated in very good yield and good *dr*. Furthermore a cyclopropanation of racemic 3-fluoroallylic alcohol **58a** led to good yield and excellent *dr*. An OVERMAN-rearrangement of the corresponding trichloroacetimidate was not succesfull (*Scheme 2*).



Scheme 2: Further functionalization of 3-fluoroallylic alcohol **58a**.

The 3-fluoroallylic alcohols **58** could also be converted into the trifluoroacetates **105**, which then could be used for a rhodium catalyzed allylic substitution to introduce a nitrile group (*Scheme 3*).

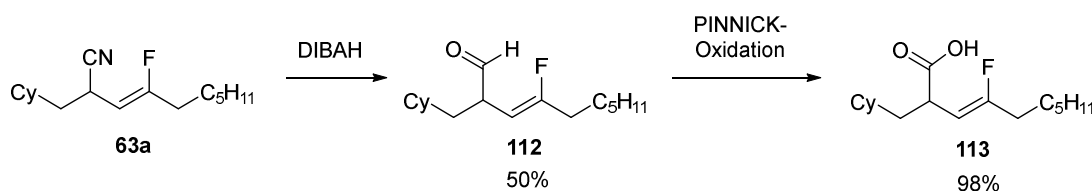
Summary



Scheme 3: Synthesis of trifluoroacetates **105** with subsequent generation of nitriles **63** by a rhodium catalyzed allylic substitution.

The nitriles **63** could be observed in good yield, very good *Z/E*-selectivity and perfect regioselectivity. Mechanistic experiments showed that the perfect regioselectivity is owned by the influence of the fluorine. The use of scalemic trifluoroacetates **105** led to scalemic nitriles **63**, however a stereoerosion of approximately 10% was observed.

The nitrile function was successfully converted into the corresponding carboxylic acid in a two step synthesis under mild reaction conditions (*Scheme 4*).



Scheme 4: Generation of carboxylic acid **113** by reduction of the nitrile group and subsequent PINNICK-oxidation of the resulting aldehyde **112**.

In this thesis and in cooperation with CHRISTOPH MIDDEL all synthetic tools for the synthesis of scalemic 3-fluorocarboxylic acids **113** were developed. By variation of the rests dipeptide analogue **114** could be synthesized, in which the fluoroalkene immitates an amide-bond (*Figure 1*).

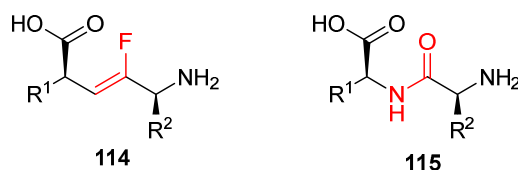


Figure 1: 3-Fluoroallylic acid **114** is an analogue to dipeptide **115**.

The use of these dipeptide-analogues in long chain peptides could give more informations about there properties as peptidemimetica.

6 Experimenteller Teil

6.1 Vorbemerkungen zum experimentellen Teil

Materialien und Methoden

Reaktionen mit sauerstoff- oder hydrolyseempfindlichen Substanzen (oder bei tiefen Temperaturen durchgeführte) wurden in ausgeheizten *Schlenk*-Apparaturen unter Argon-Schutzatmosphäre durchgeführt. Dazu wurde eine Wechselhahnanlage mit einer Drehschiebervakuumpumpe (*vacuumbrand* RZ6, Enddruck $4 \cdot 10^{-2}$ mbar) verwendet. Spritzen und Kanülen wurden vor Gebrauch mit Argon geflutet.

Soweit nicht anders vermerkt, wurden alle kommerziell erhältlichen Reagenzien ohne weitere Reinigung eingesetzt. Alle eingesetzten Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer von höher siedenden Verunreinigungen abdestilliert. Wasser wurde durch einen Ionenaustauscher gereinigt. Als Trocknungsmittel der organischen Phase nach wässrigen Aufarbeitungen wurde wasserfreies Na_2SO_4 oder wasserfreies MgSO_4 verwendet. Lösungsmittel und Reagenzien für luft- oder feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden unmittelbar vor dem Gebrauch folgendermaßen getrocknet und destilliert:

Dichlormethan: *HPLC grade* Qualität der Firma VWR wurde unter Rückfluss mit Calciumhydrid erhitzt und anschließend unter Stickstoff destilliert.

Diethylether: *HPLC grade* Qualität der Firma VWR wurde unter Rückfluss mit Solvona[®] erhitzt und anschließend unter Stickstoff destilliert.

***N,N*-Dimethylformamid:** Wurde von der Firma Roth gekauft, über MgSO_4 getrocknet und anschließend unter Argon destilliert.

Methanol: *HPLC grade* Qualität der Firma VWR wurde unter Rückfluss mit Magnesiumspänen erhitzt und anschließend unter Stickstoff destilliert.

Tetrahydrofuran: *HPLC grade* Qualität der Firma VWR wurde mit Solvona[®] und Benzophenon als Feuchtigkeits- und Sauerstoffindikator unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Stickstoff destilliert.

Triethylamin: Wurde über Calciumhydrid getrocknet und unter Stickstoff destilliert.

Toluol: *HPLC grade* Qualität der Firma VWR wurde mit Solvona® unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Stickstoff destilliert.

Chromatographie

Dünnschichtchromatographie: Es wurden DC-Fertigplatten Kieselgel 60 auf Glas mit Fluoreszenzindikator F₂₅₄ der Firma Merck KGaA verwendet. Neben der Detektion der Fluoreszenzauslöschung mit einer UV-Lampe ($\lambda = 254$ nm) wurden die Chromatogramme durch Eintauchen in die folgende Lösung und anschließendes Erwärmen mit einem Heißluftfön angefärbt:

Kaliumpermanganat-Tauchlösung: 3.0 g Kaliumpermanganat, 20.0 g Natriumcarbonat, 240 mL Wasser und 1 Plättchen Natriumhydroxid.

Flashchromatographie: Als stationäre Phase wurde Kieselgel 60 (Korngröße 40-63 μm) der Firma Merck verwendet. Dieses wurde mit dem jeweiligen Laufmittel aufgeschlämmt und als Suspension in die Säule gefüllt. Unter Druck wurde diese verdichtet und das Produkt, gelöst in wenig Laufmittel, auf die Säule aufgetragen. Bei schwerlöslichen Produkten wurden diese zuvor in geeignetem Lösungsmittel gelöst, mit wenig Kieselgel versetzt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Anschließend wurde das auf Kieselgel gebundene Produkt aufgetragen. Der verwendete Eluent ist in der Versuchsbeschreibung angegeben. Die verwendeten Lösungsmittel wurden vor dem Gebrauch an einem Rotationsverdampfer destilliert.

Physikalische Daten

Molekulare Massen, Dichten: Alle molekularen Massen M sind in g/mol in eckigen Klammern angegeben, für Flüssigkeiten und Lösungen ist ggf. zusätzlich die Dichte ρ in g/cm³, abgetrennt durch ein Semikolon, angegeben.

Kernresonanzspektroskopie: Die NMR-Spektren wurden an den Spektrometern AV-II 250 MHz, AV-II 300 MHz, AV-III HD 300 MHz, AV-III 500 MHz, AV-III HD 500 MHz und AV-II 600 MHz der Firma Bruker aufgenommen. Die Messung am AV-II 250 MHz und am AV-II 300 MHz erfolgte in Automation, während alle anderen Messungen durch die Mitarbeiter der NMR-Abteilung der Philipps-Universität Marburg (G. Häde, C. Mischke, Dr. R. Wagner und Dr. X. Xie) durchgeführt wurden.

Experimenteller Teil

Als interner Standard diente das Restprotonensignal des verwendeten Lösungsmittels (CDCl_3 : ^1H δ = 7.26 ppm, ^{13}C δ = 77.16 ppm; C_6D_6 : ^1H δ = 7.16 ppm, ^{13}C δ = 128.06 ppm). Die chemische Verschiebung δ ist relativ zu Tetramethylsilan in *parts per million* (ppm) angegeben und bezieht sich jeweils auf die Mitte eines Kopplungsmusters. Die Angaben zu den Signalformen sind phänomenologisch und beschreiben daher nicht die theoretisch erwartete Multiplizität. Sie werden wie folgt beschrieben: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett und q = Quartett. Konnte keine Multiplizität identifiziert werden, so wurde die chemische Verschiebung des Signals als Bereich (m = Multipllett) angegeben. Für ein breites Signal wurde die Abkürzung b verwendet. Alle Kopplungskonstanten sind in Hertz (Hz) angegeben und beziehen sich auf H-H-, H-F-, oder C-F-Kopplungen. Die Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -Signale bei komplizierten Molekülen erfolgte mittels 2D-Experimenten (HSQC, HMBC), wobei die Standardpulssequenzen zum Einsatz kamen.

Infrarotspektroskopie: Die IR-Spektren wurden in Reinsubstanz an einem FT-IR Spektrometer Alpha der Firma *Bruker* gemessen. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) angegeben. Die Intensitäten sind mit s (*strong*), m (*medium*) und w (*weak*) angegeben.

Hochauflösende Massenspektrometrie (HRMS): Die Elektrospray-Ionisierung (ESI)-, die chemische Ionisierung bei Atmosphärendruck (APCI)- und die Elektronenstoß-Ionisierung (EI)-Massenspektren wurden durch die Mitarbeiter der massenspektrometrischen Abteilung der Philipps-Universität Marburg an einem MAT95 der Firma *Finnigan* sowie einem LTQ-FT der Firma *Thermo Fischer Scientific* aufgenommen.

Schmelzpunkte: Alle Schmelzpunkte wurden mit einem MP70 der Firma *Mettler Toledo* in einer einseitig offenen Kapillare bestimmt und wurden nicht korrigiert.

Drehwerte: Alle Drehwerte wurden an einem Krüss P8000-T Polarimeter bei 20 °C für die Na-D-Wellenlänge (589 nm) gemessen.

Gaschromatographie: Alle GC-Spektren wurden an einem *GC-17a Version 3* mit einem Flammenionisationsdetektor der Firma *Shimadzu* gemessen. Eine *TE-Säule* (6-TBDMS-2,3-ethyl- β -cyclodextrin, 30% auf Polysiloxan PS086, 30.0 m Länge, 0.25 mm innerer Durchmesser, 0.125 μm Schichtdicke) wurde verwendet, um den Enantiomerenüberschuss zu detektieren. Methode A: 100 °C \rightarrow 0.4 K/min bis 150 °C, 15 min 150 °C. Gesamte Laufzeit 140 min. Methode B: 100 °C \rightarrow 0.5 K/min bis 150 °C, 5 min 150 °C. gesamte Laufzeit

Experimenteller Teil

105 min. Methode C: 100 °C → 0.5 K/min bis 140 °C, 30 min. Gesamte Laufzeit 110 min. Helium wurde als Trägergas bei einem konstanten Druck von 1.00 bar verwendet.

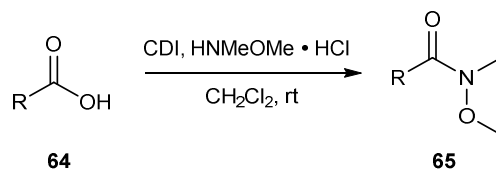
Einkristall-Röntgenstrukturanalyse: Einkristall-Röntgendiffraktogramme wurden in der Abteilung für Kristallstrukturanalyse des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg von R. Riedel, M. Marsch und Dr. K. Harms an einem *D8 Quest-Diffraktometer* der Firma *Bruker* gemessen. Die Datenanalyse wurde von Dr. K. Harms mit dem Programmpaket *SHELXL*, *SHELXT* und *Diamond* durchgeführt.

Sprache

Der folgende Teil der Arbeit ist in englischer Sprache verfasst. Dadurch soll eine potentielle Publikation bisher unveröffentlichter Ergebnisse in den gängigen englischsprachigen Fachzeitschriften erleichtert werden.

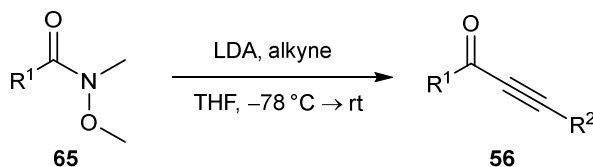
6.2 General Procedures

General Procedure A: Syntheses of WeinrebAmides **65**:

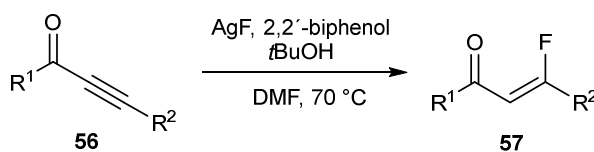


Carboxylic acid **64** (1.00 equiv) was dissolved in CH₂Cl₂ (2.50 mL/mmol) and carbonyl-diimidazole (1.30 equiv) was added portionwise. The reaction mixture was stirred for 1 h at rt. *N,O*-Dimethylhydroxylamine· (2.00 equiv) was added and the mixture was stirred for 16 h at rt. Aqueous HCl-solution (2 M, 100 mL) was added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50.0 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO₃- (100 mL) and saturated aqueous NaCl-solution (100 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica providing the desired Weinreb amide **65**.

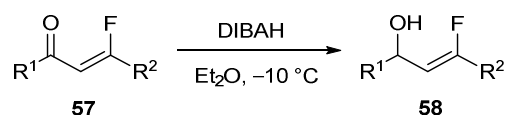
General Procedure B: Syntheses of Ynones **56**:



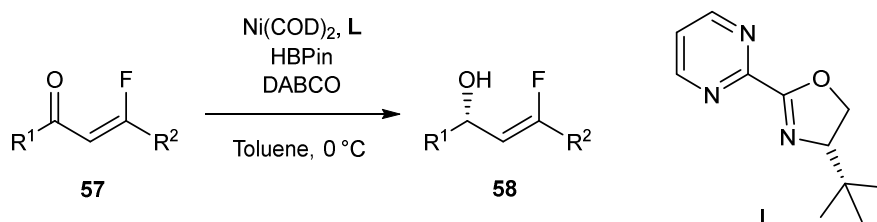
Diisopropylamine (1.30 equiv) was dissolved in anhydrous THF (3.00 mL/mmol) and cooled to -78 °C before *n*BuLi (1.15 equiv) was added and the solution was stirred for 1 h at 0 °C. It was cooled to -78 °C and the terminal alkyne (1.00 equiv) was added. The solution was stirred for 1 h at -78 °C before Weinreb amide **65** (1.00 equiv) was added. The solution was stirred for 18 h while warming up to rt. Aqueous HCl-solution (2 M, 100 mL) was added and the aqueous layer was extracted with ethylacetate (3 x 50.0 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO₃- (100 mL) and saturated aqueous NaCl-solution (100 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica providing the desired ynone **56**.

General Procedure C: Syntheses of β -Fluoroenones **57:**

Ynone **56** (1.00 equiv) was dissolved in anhydrous DMF (2.00 mL/mmol), before AgF (3.00 equiv), 2,2'-biphenol (0.45 equiv) and *t*BuOH (0.20 mL/mmol) were added. The reaction mixture was heated to 65-70 °C for 5-21 h. The mixture was filtered through a pad of silica and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica providing the desired β -fluoroenone **57**.

General Procedure D: Syntheses of Racemic Allylic Alcohols **58:**

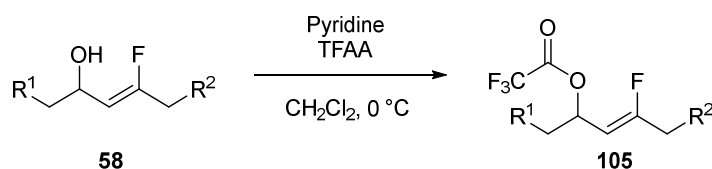
DIBAH (1.20 M in cyclohexane, 1.05 equiv) was added to a solution of β -fluoroenone **57** (1.00 equiv) in anhydrous Et₂O (2.00 mL/mmol) and the reaction mixture was stirred for 1.5 h at -10 °C. An aqueous HCl-solution (2 M, 2.00 mL) was added and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 5.00 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl-solution (5.00 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica providing the desired allylic alcohol **58**.

General Procedure E: Asymmetric Syntheses of Allylic Alcohol **58:**

DABCO (1.60 equiv), (*S*)-*t*-Bu-Pmrox **L** (0.10 equiv) and Ni(COD)₂ (0.04 equiv) were dissolved in anhydrous toluene (3.00 mL/mmol). The violet colored solution was stirred at rt

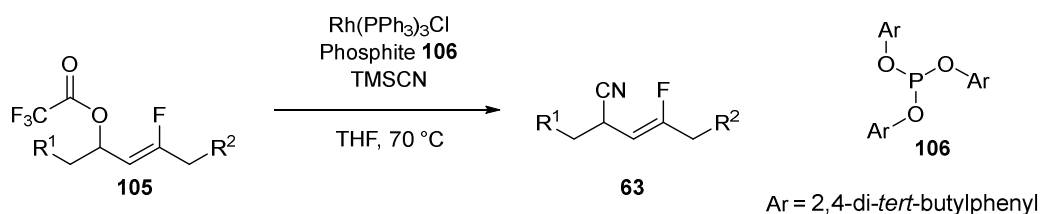
for 10 min before pinacolborane (1.20 equiv) was added at 0 °C. After stirring additional 10 min at 0 °C, β -fluoroenone **57** (1.00 equiv) in anhydrous toluene (1.00 mL) was added slowly by syringe pump (1 h). The solution was stirred at 0 °C for 1-3 h. A saturated solution of NH₄F in MeOH was added and the solution was stirred for 30 min. The reaction mixture was diluted with H₂O as well as EtOAc and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl-solution (15 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica providing the desired allylic alcohol **58**.

General Procedure F: Syntheses of Trifluoroacetates **105**:



Under argon atmosphere allylic alcohol **58** (1.00 equiv.) was dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ (3.00 mL/mmol) and the reaction mixture was cooled to 0 °C. Anhydrous pyridine (5.00 equiv.) and trifluoroacetic anhydride (2.50 equiv.) were added. The solution was stirred at 0 °C for 10 min. It was filtered over a short pad of silica (*n*-pentane/diethyl ether 5:1) and the filtrate was concentrated under reduced pressure. If not otherwise noted the resulting trifluoroacetate **105** was used without further purification.

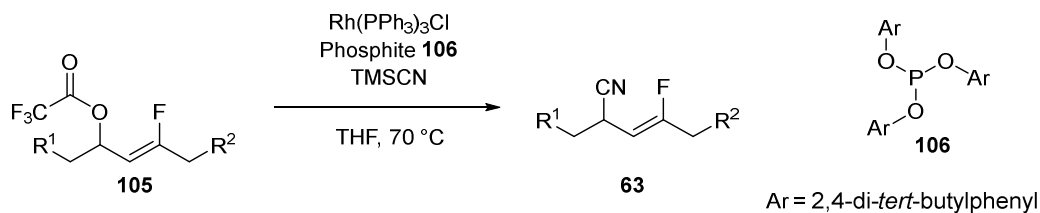
General Procedure G: Syntheses of Nitriles **63**:



Under argon atmosphere Rh(PPh₃)₃Cl (5 mol%.) and phosphite **106** (20 mol%) were dissolved in anhydrous THF (10 mL/mmol) and warmed to 70 °C for 15 min. The solution was cooled to rt and trifluoroacetate **105** (1.00 equiv.) and TMSCN (5.00 equiv.) were added subsequently. The resulting slightly yellow solution was warmed to 70 °C and stirred for 3-18 h. It was

quenched with saturated aqueous NaHCO₃-solution (2 mL) and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica providing the desired nitrile **63**.

General Procedure H: Syntheses of Nitriles **63**:

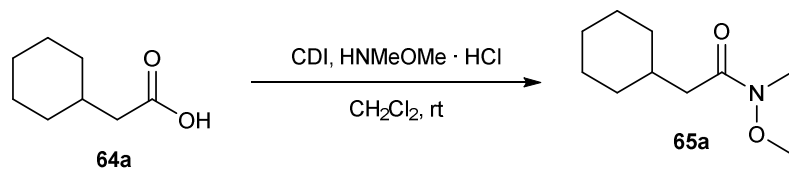


Rh(PPh₃)₃Cl (20 mol%.) and phosphite **106** (80 mol%) were dissolved in anhydrous THF (10 mL/mmol) and warmed to 70 °C for 15 min. The solution was cooled to rt and trifluoroacetate **105** (1.00 equiv.) and TMSCN (5.00 equiv.) were added subsequently. The resulting yellow solution was warmed to 70 °C and stirred for 1-3 h. It was quenched with saturated aqueous NaHCO₃-solution (2 mL) and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica providing the desired nitrile **63**.

6.3 Experimental and Characterization Data

Preparation of Weinreb Amides **65**

2-Cyclohexyl-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide (**65a**)



Cyclohexylacetic acid (64a) [M 142.20]	2.90 g	20.4 mmol	1.00 eq
CDI [M 162.15]	4.30 g	26.5 mmol	1.30 eq
<i>N</i> , <i>O</i> -Dimethylhydroxylamin · HCl [M 97.54]	3.98 g	40.8 mmol	2.00 eq

2-Cyclohexyl-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide (**65a**) was prepared following general procedure A, using 2.90 g cyclohexylacetic acid (**64a**) (20.4 mmol), 4.30 g, CDI (26.5 mmol) and 3.98 g HNMeOMe · HCl (40.8 mmol). After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 3:1) 3.67 g weinreb amide **65a** (19.8 mmol, 97%) could be obtained as colorless oil.

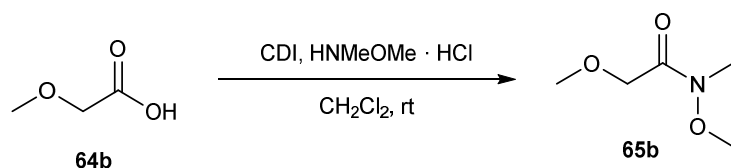
TLC: $R_f = 0.51$ (*n*pentane/ethyl acetate 1:1).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 3.67 (s, 3H, NOCH₃), 2.91 (s, 3H, NCH₃), 2.21 (d, ³*J* = 6.7 Hz, 2H, CH_{Cy}CH₂CO), 1.92–1.80 (m, 1H, *H*_{Cy}), 1.76–1.63 (m, 5H, *H*_{Cy}), 1.38–1.08 (m, 3H, *H*_{Cy}), 1.02–0.89 (m, 2H, *H*_{Cy}).

¹³C-NMR: 75 MHz CDCl₃; δ (ppm) = 178.8 (CO), 61.3 (NOCH₃), 42.0 (CH₂CO), 34.8 (NCH₃), 34.7 (*C*_{Cy}), 33.5 (*C*_{Cy}), 33.1 (*C*_{Cy}), 26.4 (*C*_{Cy}), 26.2 (*C*_{Cy}), 26.1 (*C*_{Cy}).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2922 (s), 2850 (w), 1659 (s), 1446 (m), 1413 (w), 1382 (m), 1322 (w), 1265 (w), 1175 (w), 1111 (w), 1039 (w), 1003 (s), 967 (w), 937 (w), 894 (w), 766 (w), 607 (w), 495 (w), 430 (m).

HRMS: ESI(+); *m/z* calc. for C₁₀H₁₉NO₂H [M+H]⁺: 186.1489, found: 186.1489.

N,2-Dimethoxy-N-methylacetamide (65b)

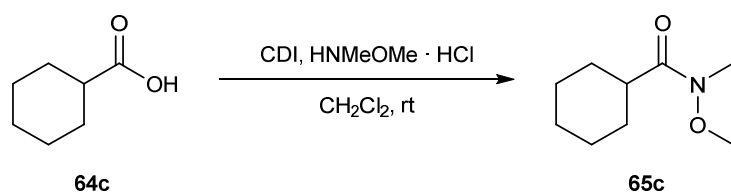
2-Methoxyacetic acid (64b) [M 90.08]	5.00 g	55.5 mmol	1.00 eq
CDI [M 162.15]	10.8 g	111 mmol	2.00 eq
N,O-Dimethylhydroxylamin · HCl [M 97.54]	8.22 g	50.7 mmol	2.00 eq

N,2-Dimethoxy-N-methylacetamide (**65b**) was prepared following general procedure A, using 5.00 g 2-methoxyacetic acid (**64b**) (55.5 mmol), 10.8 g CDI (111 mmol) and 8.22 g HNMeOMe · HCl (50.7 mmol). After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 1:1) 5.48 g weinreb amide **65b** (41.1 mmol, 74%) could be obtained as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.26$ (*n*pentane/ethyl acetate 1:2).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 3.84 (s, 2H, CH₂), 3.38 (s, 3H, NOCH₃), 3.11 (s, 3H, NCH₃), 2.99 (s, 3H, CH₃).

The analytic data match with those from the literature.^[120]

N-Methoxy-N-methylcyclohexanecarboxamide 65c

Cyclohexylcarboxylic acid (64c) [M 128.17]	5.00 g	39.0 mmol	1.00 eq
CDI [M 162.15]	8.22 g	50.7 mmol	1.30 eq
N,O-Dimethylhydroxylamin · HCl [M 97.54]	7.61 g	78.0 mmol	2.00 eq

N-Methoxy-*N*-methylcyclohexanecarboxamide (**65c**) was prepared following general procedure A using 5.00 g cyclohexanecarboxylic acid (**64c**) (39.0 mmol), 8.22 g CDI (50.7 mmol) and 7.61 g HNMeOMe · HCl (78.0 mmol). After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 3:1) 6.67 g Weinreb amide **65c** (38.9 mmol, quant.) could be obtained as colorless oil.

TLC: R_f = 0.50 (*n*pentane/ethyl acetate 1:1).

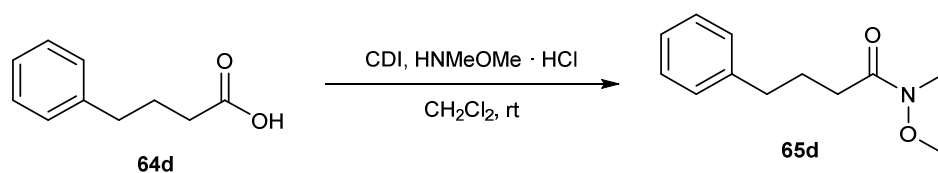
¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 3.69 (s, 3H, NOCH₃), 3.17 (s, 3H, NCH₃), 2.75–2.59 (m, 1H, *H*_{Cy}), 1.81–1.64 (m, 5H, *H*_{Cy}), 1.55–1.41 (m, 2H, *H*_{Cy}), 1.36–1.20 (m, 3H, *H*_{Cy}).

¹³C-NMR: 75 MHz CDCl₃; δ (ppm) = 177.7 (CO), 61.6 (NOCH₃), 40.1 (CH₂CO), 36.3 (*C*_{Cy}), 29.2 (2*C*, *C*_{Cy}), 26.0 (*C*_{Cy}), 25.9 (2*C*, *C*_{Cy}).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2928 (m), 2855 (w), 1657 (s), 1448 (m), 1415 (w), 1384(w), 1346 (w), 1289 (w), 1175 (m), 1148 (w), 1116 (w), 1090 (w), 992 (s), 933 (w), 893 (w), 854 (w), 811 (w), 781 (w), 764 (w), 715 (w), 624 (w), 533 (w), 505 (w), 432 (m).

HRMS: ESI(+); *m/z* calc. for C₉H₁₇NO₂Na [M+Na]⁺: 194.1152, found: 194.1152.

N-Methoxy-*N*-methyl-4-phenylbutanamide (**65d**)



4-Phenylbutanoic acid (64d) [M 164.20]	5.00 g	30.5 mmol	1.00 eq
CDI [M 162.15]	6.42 g	39.6 mmol	1.30 eq
N,O-Dimethylhydroxylamin · HCl [M 97.54]	5.94 g	60.9 mmol	2.00 eq

N-Methoxy-*N*-methyl-4-phenylbutanamide (**65d**) was prepared following general procedure A using 5.00 g 4-phenylbutanoic acid (**64d**) (30.5 mmol), 6.42 g CDI (39.6 mmol) and 5.94 g

HNMeOMe · HCl (60.9 mmol). After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 2:1) 6.05 g weinreb amide **65d** (29.2 mmol, 96%) could be obtained as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.36$ (*n*pentane/ethyl acetate 1:1).

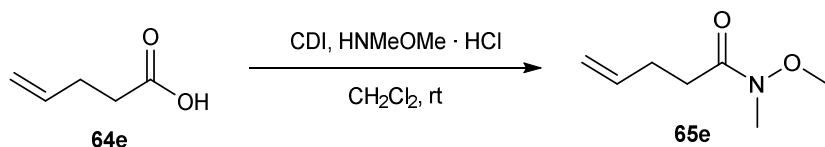
$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 7.35–7.31 (m, 2H, H_{Ar}), 7.26–7.20 (m, 3H, H_{Ar}), 3.67 (s, 3H, NOCH_3), 3.22 (s, 3H, NCH_3), 2.73 (t, $^3J = 7.43$ Hz, 2H, $\text{C}_{Ar}\text{CCH}_2$), 2.49 (t, $^3J = 7.43$ Hz, 2H, CH_2CO), 2.08–1.98 (m, 2H, H_{Aliph}).

$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 174.4 (CO), 141.1 (C_{Ar}), 128.6 (2C, C_{Ar}), 128.4 (2C, C_{Ar}), 126.0 (C_{Ar}), 61.3 (NOCH_3), 35.5 (C_{Ar}CH_2), 32.4 (NCH_3), 31.3 (CH_2CO), 26.2 (C_{Aliph}).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3061 (w), 3026 (w), 2937 (w), 1658 (s), 1603 (w), 1495 (w), 1453 (w), 1414 (w), 1383 (m), 1353 (w), 1317 (w), 1177 (m), 1105 (w), 1078 (w), 1030 (w), 995 (m), 936 (w), 912 (w), 745 (m), 699 (s), 613 (w), 562 (w), 491 (m), 437 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 230.1152, found: 230.1152.

N-Methoxy-*N*-methylpent-4-enamide (**65e**)



Pent-4-enoic acid (64e) [M 100.12]	3.00 g	29.9 mmol	1.00 eq
CDI [M 162.15]	4.45 g	27.4 mmol	1.30 eq
N,O-Dimethylhydroxylamin · HCl [M 97.54]	4.11 g	42.2 mmol	2.00 eq

N-Methoxy-*N*-methylpent-4-enamide (**65e**) was prepared following general procedure A using 3.00 g pent-4-enoic acid (**64e**) (29.9 mmol), 4.45 g CDI (27.4 mmol) and 4.11 g HNMeOMe · HCl (42.2 mmol). After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 2:1) 3.59 g weinreb amide **65e** (25.0 mmol, 84%) could be obtained as colorless oil.

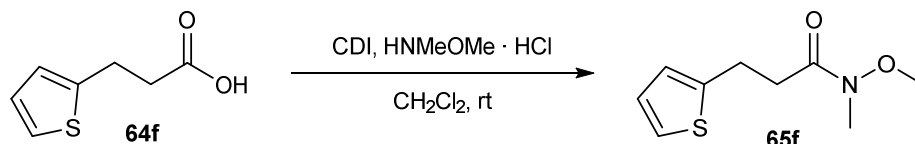
TLC: $R_f = 0.51$ (*n*pentane/ethyl acetate 1:1).

Experimenteller Teil

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 5.85 (ddt, $^3J = 16.7, 10.2, 6.4$ Hz, 1H, H_{Db}), 5.02 (ddd, $^3J = 13.7, 11.2$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 2H, H_{Db}), 3.67 (s, 3H, NOCH₃), 3.17 (s, 3H, NCH₃), 2.54–2.49 (m, 2H, H_{Aliph}), 2.41–2.34 (m, 2H, H_{Aliph}).

The analytic data match with those from the literature.^[121]

N-Methoxy-*N*-methyl-3-(thiophen-2-yl)propanamide (**65f**)



3-(Thiophen-2-yl)propanoic acid (64f) [M 156.20]	2.00 g	12.8 mmol	1.00 eq
CDI [M 162.15]	2.70 g	16.7 mmol	1.30 eq
<i>N</i> , <i>O</i> -Dimethylhydroxylamin · HCl [M 97.54]	2.50 g	25.6 mmol	2.00 eq

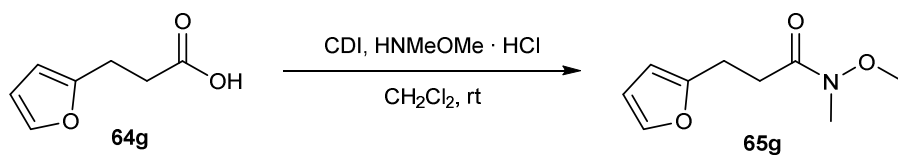
N-Methoxy-*N*-methyl-3-(thiophen-2-yl)propanamide (**65f**) was prepared following general procedure A using 2.00 g 3-(thiophen-2-yl)propanoic acid (**64f**) (12.8 mmol), 2.70 g CDI (16.7 mmol) and 2.50 g HNMeOMe · HCl (25.6 mmol). After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 2:1) 2.54 g Weinreb amide **65f** (12.7 mmol, 99%) could be obtained as colorless oil. **TLC:** $R_f = 0.53$ (*n*pentane/ethyl acetate 1:1).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 7.12 (dd, $^3J = 5.1$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, H_{Arom}), 6.91 (dd, $^3J = 5.1, 3.5$ Hz, 1H, H_{Arom}), 6.85–6.83 (m, 1H, H_{Arom}), 3.64 (s, 3H, NOCH₃), 3.21–3.16 (m, 5H, NCH₃, H_{Aliph}), 2.80 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 2H, H_{Aliph}).

¹³C-NMR: 75 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 173.2 (CO), 144.1 (C_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 124.8 (C_{Ar}), 123.4 (C_{Ar}), 61.4 (NOCH₃), 34.1 (C_{Aliph}), 32.4 (NCH₃), 24.9 (C_{Aliph}).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3104 (w), 2936 (w), 1724 (w), 1658 (s), 1535 (w), 1461 (w), 1438 (w), 1415 (w), 1384 (m), 1332 (w), 1236 (w), 1177 (m), 1150 (w), 1102 (w), 1019 (w), 987 (m), 934 (w), 849 (m), 828 (w), 694 (s), 605 (w), 570 (w), 522 (w), 483 (m), 435 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calc. for C₉H₁₃NO₂SNa [M+Na]⁺: 222.0559, found: 222.0564.

3-(Furan-2-yl)-N-methoxy-N-methylpropanamide (65g)

3-(Furan-2-yl)propanoic acid (64g) [M 140.14]	3.00 g	21.4 mmol	1.00 eq
CDI [M 162.15]	4.51 g	28.8 mmol	1.30 eq
N,O-Dimethylhydroxylamin · HCl [M 97.54]	4.18 g	42.8 mmol	2.00 eq

3-(Furan-2-yl)-N-methoxy-N-methylpropanamide (**65g**) was prepared following general procedure A using 3.00 g 3-(furan-2-yl)propanoic acid (**64g**) (21.4 mmol), 4.51 g CDI (28.8 mmol) and 4.18 g HNMeOMe · HCl (42.8 mmol). After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 2:1) 3.76 g Weinreb amide **65g** (21.1 mmol, 99%) could be obtained as colorless oil.

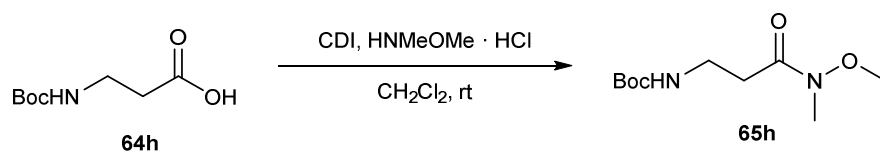
TLC: $R_f = 0.31$ (*n*pentane/diethyl ether 1:1).

¹H-NMR: 300 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 7.09 (s, 1H, H_{Arom}), 6.09–6.07 (m, 1H, H_{Arom}), 5.94 (d, $^3J = 3.1$ Hz, 1H, H_{Arom}), 3.06 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, H_{Aliph}), 2.92 (s, 3H, NOCH₃), 2.82 (s, 3H, NCH₃), 2.62 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 2H, H_{Aliph}).

¹³C-NMR: 75 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 172.9 (CO), 155.6 (C_{Ar}), 141.2 (C_{Ar}), 110.6 (C_{Ar}), 105.7 (C_{Ar}), 60.6 (NOCH₃), 32.2 (NCH₃), 30.9 (C_{Aliph}), 23.5 (C_{Aliph}).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3116 (w), 2938 (w), 1660 (s), 1597 (w), 1507 (w), 1462 (w), 1417 (w), 1383 (m), 1339 (w), 1176 (w), 1148 (m), 1105 (w), 1075 (w), 1008 (w), 990 (m), 924 (w), 884 (w), 803 (w), 730 (s), 599 (m), 512 (w), 435 (m).

HRMS: ESI(+); m/z calc. for C₉H₁₃NO₃H [M+H]⁺: 184.0968, found: 184.0974.

***t*Butyl (3-(methoxy(methyl)amino)-3-oxopropyl)carbamate (65h)**

3-((<i>t</i> Butoxycarbonyl)amino)propanoic acid (64h) [M 189.21]	3.00 g	15.9 mmol	1.00 eq
CDI [M 162.15]	3.34 g	20.6 mmol	1.30 eq
N,O-Dimethylhydroxylamin · HCl [M 97.54]	3.09 g	31.7 mmol	2.00 eq

*t*Butyl (3-(methoxy(methyl)amino)-3-oxopropyl)carbamate (**65h**) was prepared following general procedure A using 3.00 g 3-((*t*butoxycarbonyl)amino)propanoic acid (**64h**) (15.9 mmol), 3.34 g CDI (20.6 mmol) and 3.09 g HNMeOMe · HCl (31.7 mmol). After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 2:1) 2.75 g weinreb amide **65h** (11.8 mmol, 75%) could be obtained as colorless oil.

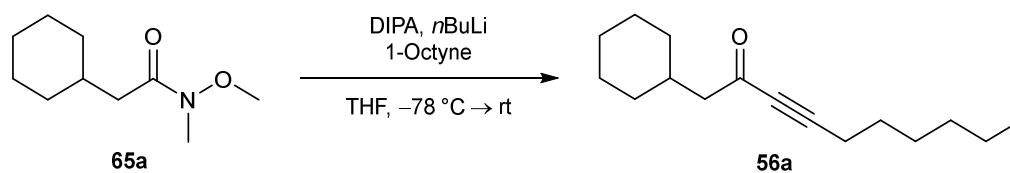
TLC: $R_f = 0.27$ (*n*pentane/ethyl acetate 1:1).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 5.21 (bs, 1H, NH), 3.66 (s, 3H, NOCH₃), 3.43–3.37 (m, 2H, *H*_{Aliph}), 3.02 (s, 3H, NCH₃), 2.64–2.60 (m, 2H, *H*_{Aliph}), 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃).

The analytic data matched with those from the literature.^[122]

Preparation of Ynone 56

1-Cyclohexyldec-3-yn-2-one (56a)



Diisopropylamine [M 101.19 $\rho = 0.72$]	3.64 mL	25.9 mmol	1.20 eq
<i>n</i> BuLi [2.5 M in hexane]	9.07 mL	22.7 mmol	1.05 eq
1-Octyne [M 110.20 $\rho = 0.75$]	3.49 mL	23.7 mmol	1.10 eq
Weinreb amide 65a [M 185.63]	4.00 g	21.6 mmol	1.00 eq

1-Cyclohexyldec-3-yn-2-one (**56a**) was prepared following general procedure B using 3.64 mL diisopropylamine (25.9 mmol), 9.07 mL *n*BuLi (2.5 M, 22.7 mmol), 3.49 mL 1-octyne (23.7 mmol) and 4.00 g weinreb amide **65a** (21.6 mmol). After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 20:1) 4.91 g ynone **56a** (20.9 mmol, 97%) could be obtained as colorless oil.

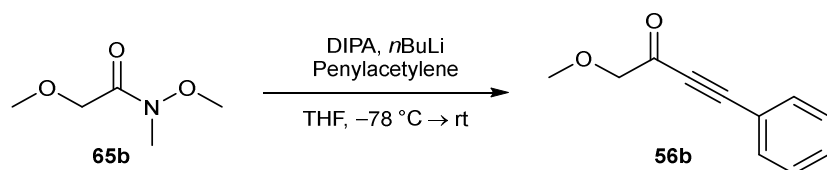
TLC: $R_f = 0.81$ (*n*pentane/ethyl acetate 10:1).

¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 2.40–2.33 (m, 3H, CH₂CO, CCH₂), 2.00–1.86 (m, 1H, CHCH₂), 1.74–1.55 (m, 7H, *H*_{Cy}, *H*_{Aliph}), 1.45–1.06 (m, 9H, *H*_{Cy}, *H*_{Aliph}), 1.02–0.87 (m, 5H, *H*_{Aliph}, CH₃).

¹³C-NMR: 75 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 188.3 (CO), 94.3 (COC), 81.4 (CCH₂), 53.4 (CH₂CO), 34.6 (CHCH₂), 33.2 (2C, C_{Cy}), 31.4 (*C*_{Aliph}), 28.7 (*C*_{Aliph}), 27.8 (*C*_{Aliph}), 26.3 (C_{Cy}), 26.2 (2C, C_{Cy}), 22.6 (*C*_{Aliph}), 19.1 (*C*_{Aliph}), 14.1 (CH₃).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2923 (s), 2853 (w), 2209 (m), 1670 (s), 1449 (w), 1403 (w), 1375 (w), 1351 (w), 1327 (w), 1283 (w), 1254 (w), 1233 (w), 1174 (w), 1155 (m), 1112 (w), 1071 (w), 1049 (w), 1005 (w), 961 (w), 913 (w), 893 (w), 845 (w), 799 (w), 765 (w), 725 (w), 667 (w), 596 (w), 528 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calc. for C₁₆H₂₆OH [M+H]⁺: 235.2056, found: 235.2056.

1-Methoxy-4-phenylbut-3-yn-2-one (56b)

Diisopropylamine [M 101.19 $\rho = 0.72$]	3.55 mL	41.4 mmol	1.30 eq
<i>n</i> BuLi [2.5 M in hexane]	15.9 mL	39.8 mmol	1.25 eq
Phenylacetylene [M 102.13 $\rho = 0.93$]	3.50 mL	31.9 mmol	1.00 eq
Weinreb amide 65b [M 133.15]	5.47 g	41.1 mmol	1.30 eq

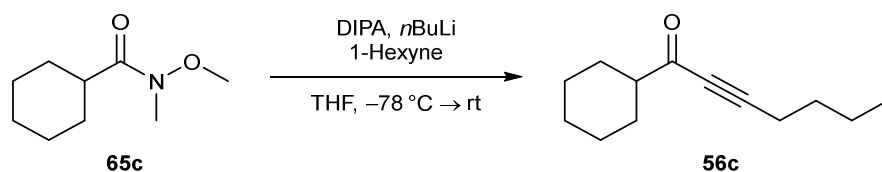
1-Methoxy-4-phenylbut-3-yn-2-one (**56b**) was prepared following general procedure B using 3.55 mL diisopropylamine (41.4 mmol), 15.9 mL *n*BuLi (2.5 M, 39.8 mmol), 3.50 mL phenylacetylene (31.9 mmol) and 5.47 g weinreb amide **65b** (41.1 mmol). After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 8:1) 3.17 g ynone **56b** (18.2 mmol, 57%) could be obtained as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.15$ (*n*pentane/ethyl acetate 8:1).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 7.60–7.57 (m, 2H, H_{Arom}), 7.50–7.45 (m, 1H, H_{Arom}), 7.41–7.36 (m, 2H, H_{Arom}), 4.27 (s, 2H, OCH_2), 3.51 (s, 2H, CH_3O).

$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 185.1 (CO), 133.3 (2C, C_{Arom}), 131.2 (C_{Arom}), 128.8 (2C, C_{Arom}), 119.7 (C_{Arom}), 93.8 (COC), 85.8 (CC_{Arom}), 78.6 (OCH_2), 59.7 (CH_3O).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3062 (w), 2992 (w), 2933 (w), 2826 (w), 2197 (s), 1683 (s), 1667 (w), 1573 (w), 1489 (w), 1444 (w), 1413 (w), 1365 (w), 1286 (w), 1262 (m), 1199 (m), 1140 (w), 1108 (w), 1083 (w), 1059 (s), 993 (w), 975 (w), 927 (m), 851 (w), 757 (s), 687 (s), 601 (m), 556 (w), 534 (w), 507 (w).

1-Cyclohexylhept-2-yn-1-one (56c)

Diisopropylamine [M 101.19 $\rho = 0.72$]	3.94 mL	28.0 mmol	1.20 eq
<i>n</i> BuLi [2.5 M in hexane]	9.81 mL	24.5 mmol	1.05 eq
1-Hexyne [M 82.14 $\rho = 0.72$]	2.81 mL	24.5 mmol	1.05 eq
Weinreb amide 65c [M 171.24]	4.00 g	23.4 mmol	1.00 eq

1-Cyclohexylhept-2-yn-1-one (**56c**) was prepared following general procedure B using 3.94 mL diisopropylamine (28.0 mmol), 9.81 mL *n*BuLi (2.5 M, 24.5 mmol), 2.81 mL 1-hexyne (24.5 mmol) and 4.00 g weinreb amide **65c** (23.4 mmol). After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 20:1) 4.14 g ynone **56c** (21.5 mmol, 92%) could be obtained as colorless oil.

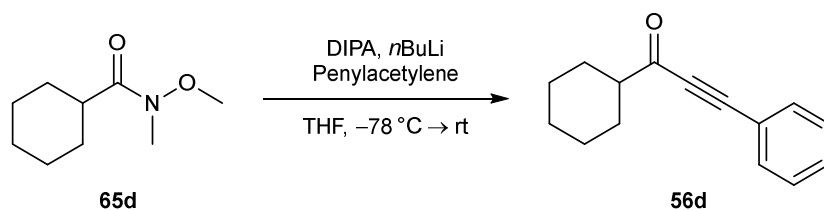
TLC: $R_f = 0.77$ (*n*pentane/ethyl acetate 10:1).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm)= 2.40–2.30 (m, 3H, CCH_2 , CHCO), 1.98–1.93 (m, 2H, H_{Cy}), 1.80–1.75 (m, 2H, H_{Cy}), 1.67–1.10 (m, 10H, H_{Cy} , H_{Aliph}), 0.92 (t, $^3J = 7.2\text{ Hz}$, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 191.8 (CO), 95.0 (COC), 80.3 (CCH_2), 52.4 (CHCO), 30.0 (CCH_2), 28.4 (2C, C_{Cy}), 26.0 (C_{Cy}), 25.5 (2C, C_{Cy}), 22.1 (C_{Aliph}), 18.8 (C_{Aliph}), 13.6 (CH_3).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2929 (s), 2856 (w), 2211 (m), 1666 (s), 1449 (m), 1365 (w), 1327 (w), 1305 (w), 1242 (w), 1215 (w), 1190 (w), 1164 (m), 1128 (w), 1056 (w), 991 (w), 972 (w), 947 (w), 923 (w), 893 (w), 807 (w), 777 (w), 740 (w), 689 (w), 596 (w), 509 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{OH}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 193.1587, found: 193.1586.

1-Cyclohexyl-3-phenylprop-2-yn-1-one (56d)

Diisopropylamine [M 101.19 $\rho = 0.72$]	3.15 mL	22.4 mmol	1.20 eq
<i>n</i> BuLi [2.5 M in hexane]	7.85 mL	19.6 mmol	1.05 eq
Phenylacetylene [M 102.13 $\rho = 0.93$]	2.05 mL	18.7 mmol	1.00 eq
Weinreb amide 65c [M 171.24]	3.20 g	18.7 mmol	1.00 eq

1-Cyclohexyl-3-phenylprop-2-yn-1-one (**56d**) was prepared following general procedure B using 3.15 mL diisopropylamine (22.4 mmol), 7.85 mL *n*BuLi (2.5 M, 19.6 mmol), 2.05 mL phenylacetylene (18.7 mmol) and 3.20 g weinreb amide **65c** (18.7 mmol). After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 10:1) 3.50 g ynone **56d** (16.5 mmol, 88%) could be obtained as yellow oil.^[C]

TLC: $R_f = 0.84$ (*n*pentane/ethyl acetate 10:1).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 7.60–7.26 (m, 2H, H_{Ar}), 7.48–7.35 (m, 3H, H_{Ar}), 2.51 (tt, $^3J = 11.1, 3.6$ Hz, 1H, CHCO), 2.09–2.03 (m, 2H, H_{Cy}), 1.85–1.80 (m, 2H, H_{Cy}), 1.71–1.64 (m, 1H, H_{Cy}), 1.57–1.17 (m, 5H, H_{Cy}).

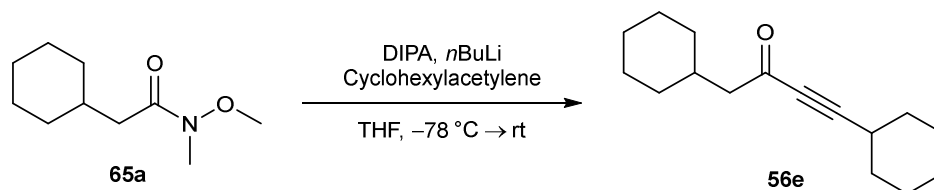
$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 191.6 (CO), 133.1 (2C, C_{Ar}), 130.7 (C_{Ar}), 128.7 (2C, C_{Ar}), 120.4 (C_{Ar}), 91.4 (COC), 87.4 (CC_{Ar}), 52.5 (CHCO), 28.5 (2C, C_{Cy}), 26.0 (C_{Cy}), 25.6 (2C, C_{Cy}).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3060 (w), 2929 (m), 2854 (w), 2197 (s), 1660 (s), 1573 (w), 1488 (w), 1446 (m), 1366 (w), 1328 (w), 1307 (w), 1286 (w), 1262 (m), 1183 (w), 1162 (w), 1142 (w), 1124 (w), 1090 (w), 1069 (m), 1027 (w), 997 (m), 920 (w), 893 (w), 868 (w), 841 (w), 795 (w), 756 (s), 687 (s), 632 (w), 606 (w), 560 (w), 533 (m).

HRMS: EI(+); m/z calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 211.11229, found: 211.11303.

[C] Experimental work was done by Christoph Middel

1,4-Dicyclohexylbut-3-yn-2-one (56e)



Diisopropylamine [M 101.19 $\rho = 0.72$]	4.10 mL	29.2 mmol	1.20 eq
<i>n</i> BuLi [2.5 M in hexane]	10.2 mL	25.5 mmol	1.05 eq
Cyclohexylacetylene [M 108.18 $\rho = 0.83$]	3.33 mL	25.5 mmol	1.05 eq
Weinreb amide 65a [M 185.63]	4.50 g	24.3 mmol	1.00 eq

1,4-Dicyclohexylbut-3-yn-2-one (**56e**) was prepared following general procedure B using 4.10 mL diisopropylamine (29.2 mmol), 10.2 mL *n*BuLi (2.5 M, 25.5 mmol), 3.33 mL cyclohexylacetylene (25.5 mmol) and 4.50 g weinreb amide **65a** (24.3 mmol). After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 50:1) 5.31 g ynone **56e** (22.8 mmol, 94%) could be obtained as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.81$ (*n*pentane/ethyl acetate 10:1).

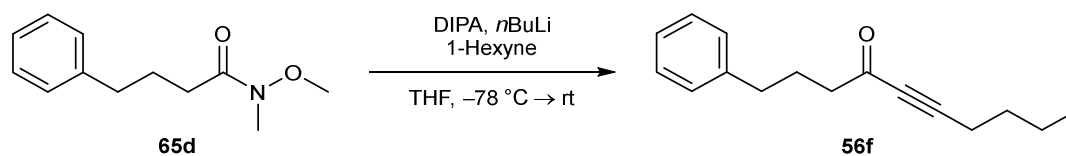
¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 2.58–2.50 (m, 1H, CCH), 2.38 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 2H, CH₂CO), 1.99–1.60 (m, 10H, CHCH₂, *H*_{Cy}), 1.56–1.44 (m, 3H, *H*_{Cy}), 1.41–1.06 (m, 6H, *H*_{Cy}), 1.01–0.88 (m, 2H, *H*_{Cy}).

¹³C-NMR: 75 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 188.4 (CO), 97.8 (COC), 81.3 (CCH), 53.4 (CH₂CO), 34.6 (CHCH₂), 33.2 (2C, *C*_{Cy}), 31.8 (2C, *C*_{Cy}), 29.2 (CCH), 26.3 (*C*_{Cy}), 26.2 (2C, *C*_{Cy}), 25.8 (2C, *C*_{Cy}), 24.7 (*C*_{Cy}).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2923 (s), 2852 (m), 2204 (m), 1669 (s), 1447 (m), 1401 (w), 1350 (w), 1316 (w), 1285 (w), 1253 (w), 1232 (m), 1176 (w), 1157 (w), 1106 (w), 1030 (w), 946 (w), 912 (w), 891 (w), 845 (w), 792 (w), 718 (w), 633 (w), 610 (w), 519 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calc. for $C_{16}H_{24}OH$ $[M+H]^+$: 233.1900, found: 233.1901.

1-Phenyldec-5-yn-4-one (**56f**)



Diisopropylamine [M 101.19 $\rho = 0.72$]	7.21 mL	37.3 mmol	1.30 eq
<i>n</i> BuLi [2.5 M in hexane]	13.2 mL	33.3 mmol	1.15 eq
1-Hexyne [M 82.14 $\rho = 0.72$]	3.30 mL	28.7 mmol	1.00 eq
Weinreb amide 65d [M 207.27]	5.95 g	28.7 mmol	1.00 eq

1-Phenyldec-5-yn-4-one (**56f**) was prepared following general procedure B using 7.21 mL diisopropylamine (37.3 mmol), 13.2 mL *n*BuLi (2.5 M, 33.0 mmol), 3.30 mL 1-hexyne (28.7 mmol) and 5.95 g weinreb amide **65d** (28.7 mmol). After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 20:1) 6.35 g ynone **56f** (27.8 mmol, 97%) could be obtained as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.55$ (*n*pentane/ethyl acetate 15:1).

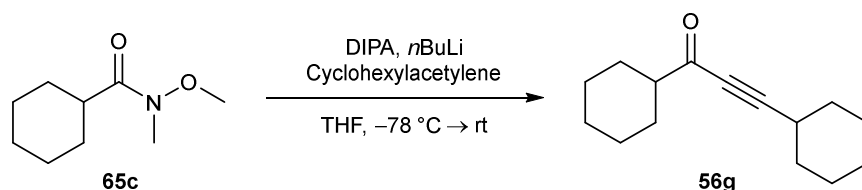
$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 7.32–7.26 (m, 2H, H_{Ar}), 7.22–7.17 (m, 3H, H_{Ar}), 2.65 (t, $^3J = 7.38$ Hz, 2H, CH_2C_{Ar}), 2.55 (t, $^3J = 7.36$ Hz, 2H, CH_2CC), 2.36 (t, $^3J = 6.99$ Hz, 2H, CH_2CO), 2.05–1.95 (m, 2H, H_{Aliph}), 1.61–1.51 (m, 2H, H_{Aliph}), 1.49–1.37 (m, 2H, H_{Aliph}), 0.92 (t, $^3J = 7.22$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 188.1 (CO), 141.6 (C_{Ar}), 128.6 (2C, C_{Ar}), 128.6 (2C, C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 94.6 (COC), 81.1 (CCH_2), 44.9 (CH_2CO), 35.1 (C_{Ar}CH_2), 29.9 (C_{Aliph}), 25.8 (C_{Aliph}), 22.1 (C_{Aliph}), 18.8 (C_{Aliph}), 13.6 (C_{Aliph}).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3062 (w), 3027 (w), 2957 (w), 2933 (m), 2867 (w), 2209 (m), 1669 (s), 1603 (w), 1496 (w), 1454 (w), 1424 (w), 1406 (w), 1363 (w), 1325 (w), 1301 (w), 1236 (w), 1180 (w), 1158 (m), 1079 (w), 1030 (w), 1002 (w), 935 (w), 910 (w), 807 (w), 744 (m), 699 (s), 598 (w), 562 (w), 491 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calc. for $C_{16}H_{20}ONa$ $[M+Na]^+$: 251.1406, found: 251.1413.

1,3-Dicyclohexylprop-2-yn-1-one (56g)



Diisopropylamine [M 101.19 ρ = 0.72]	4.41 mL	22.8 mmol	1.30 eq
<i>n</i> BuLi [2.5 M in hexane]	8.08 mL	20.2 mmol	1.15 eq
Cyclohexylacetylene [M 108.18 ρ = 0.83]	3.45 mL	17.6 mmol	1.00 eq
Weinreb amide 65c [M 171.24]	3.91 g	22.8 mmol	1.30 eq

1,3-Dicyclohexylprop-2-yn-1-one (**56g**) was prepared following general procedure B using 4.41 mL diisopropylamine (22.8 mmol), 8.08 mL *n*BuLi (2.5 M, 20.2 mmol), 3.45 mL cyclohexylacetylene (17.6 mmol) and 3.91 g weinreb amide **65c** (22.8 mmol). After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 20:1) 3.54 g ynone **56g** (16.2 mmol, 92%) could be obtained as colorless oil.

TLC: R_f = 0.69 (*n*pentane/ethyl acetate 15:1).

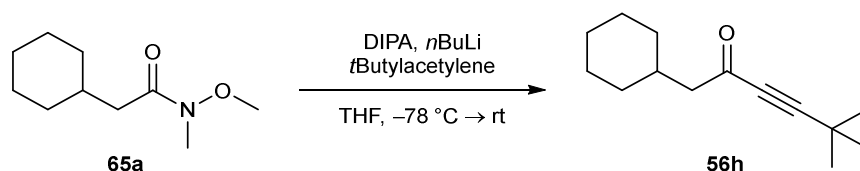
$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 2.56 (tt, 3J = 8.9, 3.7 Hz, 1H, CHCC), 2.35 (tt, 3J = 10.9, 3.5 Hz, 1H, CHCO), 1.98–1.93 (m, 2H, H_{Cy}), 1.86–1.62 (m, 7H, H_{Cy}), 1.57–1.47 (m, 3H, H_{Cy}), 1.43–1.17 (m, 8H, H_{Cy}).

$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 192.1 (CO), 98.7 (COC), 80.16 (CCH), 52.5 (CHCO), 31.8 (2C, C_{Cy}), 29.3 (CCH), 28.5 (2C, C_{Cy}), 26.0 (C_{Cy}), 25.8 (C_{Cy}), 25.6 (2C, C_{Cy}), 24.8 (2C, C_{Cy}).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2927 (s), 2853 (m), 2204 (m), 1665 (s), 1448 (m), 1364 (w), 1305 (w), 1240 (w), 1212 (w), 1190 (w), 1164 (m), 1127 (w), 1103 (w), 1048 (w), 1004 (w), 951 (m), 891 (w), 862 (w), 816 (w), 766 (w), 660 (w), 617 (w), 544 (w), 509 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calc. for $C_{15}H_{22}ONa$ $[M+Na]^+$: 241.1563, found: 241.1569.

1-Cyclohexyl-5,5-dimethylhex-3-yn-2-one (56h)



Diisopropylamine [M 101.19 $\rho = 0.72$]	7.02 mL	36.4 mmol	1.30 eq
<i>n</i> BuLi [2.5 M in hexane]	12.9 mL	32.2 mmol	1.15 eq
<i>t</i> Butylacetylen [M 82.14 $\rho = 0.67$]	3.43 mL	28.0 mmol	1.00 eq
Weinreb amide 65a [M 185.63]	6.74 g	36.4 mmol	1.30 eq

1-Cyclohexyl-5,5-dimethylhex-3-yn-2-one (**56h**) was prepared following general procedure B using 7.02 mL diisopropylamine (36.4 mmol), 12.9 mL *n*BuLi (2.5 M, 32.2 mmol), 3.43 mL *t*butylacetylene (28.0 mmol) and 6.74 g weinreb amide **65a** (36.4 mmol). After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 20:1) 3.71 g ynone **56h** (20.0 mmol, 71%) could be obtained as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.78$ (*n*pentane/ethyl acetate 15:1).

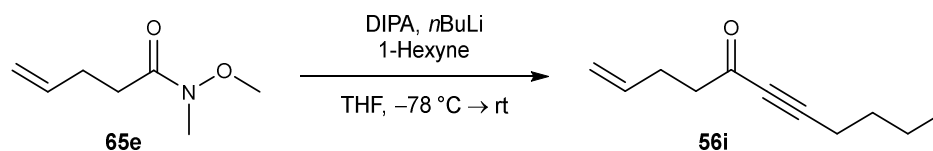
$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 2.39 (d, $^3J = 6.95$ Hz, 2H, CH_2CO), 1.98–1.84 (m, 1H, CHCH_2), 1.75–1.61 (m, 6H, H_{Cy}), 1.28 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.22–1.09 (m, 2H, H_{Cy}), 1.02–0.88 (m, 2H, H_{Cy}).

$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 188.5 (CO), 101.5 (CCC), 79.9 (COC), 53.3 (CH_2CO), 34.6 (C_{Cy}), 33.2 (2C, C_{Cy}), 30.3 (3C, CH_3), 27.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.3 (C_{Cy}), 26.2 (2C, C_{Cy}).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2971 (w), 2923 (s), 2851 (w), 2212 (w), 1670 (s), 1449 (m), 1402 (w), 1364 (w), 1261 (m), 1206 (w), 1180 (w), 1136 (w), 1109 (w), 968 (w), 924 (w), 911 (w), 893 (w), 845 (w), 815 (w), 789 (w), 708 (w), 648 (w), 598 (w), 526 (w), 459 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calc. for $C_{14}H_{22}ONa$ $[M+Na]^+$: 229.1563, found: 229.1569.

Undec-1-en-6-yn-5-one (**56i**)



Diisopropylamine [M 101.19 ρ = 0.72]	3.68 mL	26.1 mmol	1.50 eq
<i>n</i> BuLi [2.5 M in hexane]	9.74 mL	24.4 mmol	1.40 eq
1-Hexyne [M 82.14 ρ = 0.72]	2.80 mL	24.4 mmol	1.40 eq
Weinreb amide 65e [M 143.19]	2.49 g	17.4 mmol	1.00 eq

Undec-1-en-6-yn-5-one (**56i**) was prepared following general procedure B using 3.68 mL diisopropylamine (26.1 mmol), 9.74 mL *n*BuLi (2.5 M, 24.4 mmol), 2.80 mL 1-hexyne (24.4 mmol) and 2.49 g weinreb amide **65e** (17.4 mmol). After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 20:1) 1.03 g ynone **56i** (6.27 mmol, 36%) could be obtained as colorless oil.

TLC: R_f = 0.52 (*n*pentane/ethyl acetate 15:1).

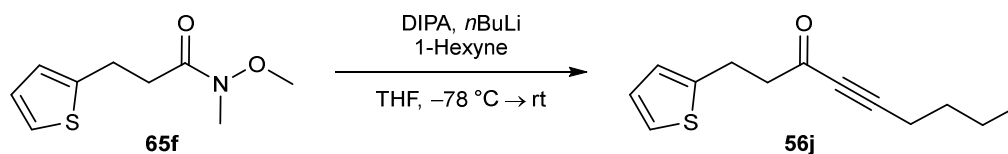
$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 5.80 (ddt, 3J = 16.7, 10.2, 6.4 Hz, 1H, H_{Db}), 5.08–4.98 (m, 2H, H_{Db}), 2.63 (t, 3J = 7.4 Hz, 2H, H_{Aliph}), 2.44–2.34 (m, 4H, H_{Aliph}), 1.65–1.51 (m, 2H, H_{Aliph}), 1.49–1.37 (m, 2H, H_{Aliph}), 0.92 (t, 3J = 7.2 Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 187.5 (CO), 136.6 (C_{Db}), 115.7 (C_{Db}), 94.8 (COC), 81.0 (CCCH_2), 44.7 (C_{Aliph}), 29.9 (C_{Aliph}), 28.2 (C_{Aliph}), 22.2 (C_{Aliph}), 18.8 (C_{Aliph}), 13.6 (C_{Aliph}).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3080 (w), 2959 (w), 2934 (w), 2871 (w), 2213 (m), 1672 (s), 1641 (w), 1463 (w), 1409 (w), 1355 (w), 1327 (w), 1298 (w), 1241 (w), 1161 (m), 1107 (w), 1054 (w), 996 (w), 914 (m), 837 (w), 783 (w), 735 (w), 648 (w), 560 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calc. for $C_{11}H_{16}ONa$ $[M+Na]^+$: 187.1093, found: 187.1095.

1-(Thiophen-2-yl)non-4-yn-3-one (56j)



Diisopropylamine [M 101.19 ρ = 0.72]	1.53 mL	7.91 mmol	1.30 eq
<i>n</i> BuLi [2.5 M in hexane]	2.80 mL	7.00 mmol	1.15 eq
1-Hexyne [M 82.14 ρ = 0.72]	0.70 mL	6.09 mmol	1.00 eq
Weinreb amide 65f [M 199.27]	1.27 g	6.39 mmol	1.05 eq

1-(Thiophen-2-yl)non-4-yn-3-one (**56j**) was prepared following general procedure B using 1.53 mL diisopropylamine (7.91 mmol), 2.80 mL *n*BuLi (2.5 M, 7.00 mmol), 0.70 mL 1-hexyne (6.09 mmol) and 1.27 g weinreb amide **65f** (6.39 mmol). After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 20:1) 1.14 g ynone **56j** (5.16 mmol, 85%) could be obtained as colorless oil.

TLC: R_f = 0.46 (*n*pentane/ethyl acetate 15:1).

1H -NMR: 300 MHz, $CDCl_3$; δ (ppm) = 7.12 (dd, 3J = 5.3 Hz, 4J = 1.0 Hz, 1H, H_{Arom}), 6.91 (dd, 3J = 5.1, 3.5 Hz, 1H, H_{Arom}), 6.82–6.81 (m, 1H, H_{Arom}), 3.19 (t, 3J = 7.5 Hz, 2H, $C_{Arom}CH_2$), 2.92 (t, 3J = 7.5 Hz, 2H, CH_2CO), 2.92 (t, 3J = 7.0 Hz, 2H, $CCCH_2$), 1.65–1.52 (m, 2H, H_{Aliph}), 1.49–1.37 (m, 2H, H_{Aliph}), 0.93 (t, 3J = 7.2 Hz, 3H, CH_2CH_3).

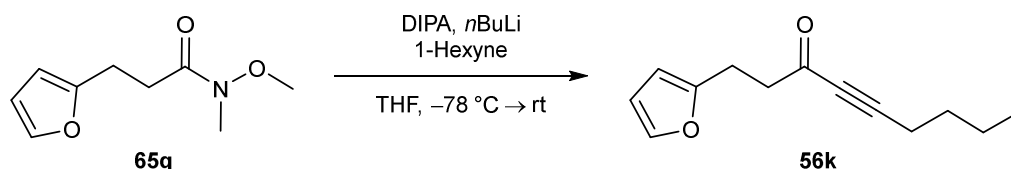
^{13}C -NMR: 75 MHz, $CDCl_3$; δ (ppm) = 186.5 (CO), 143.1 (C_{Arom}), 127.0 (C_{Arom}), 124.8 (C_{Arom}), 123.6 (C_{Arom}), 95.4 (COC), 80.9 ($CCCH_2$), 47.2 (CH_2CO), 29.4 (C_{Aliph}), 24.3 (C_{Aliph}), 22.1 (C_{Aliph}), 18.8 (C_{Aliph}), 13.6 (CH_2CH_3).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2958 (w), 2932 (w), 2870 (w), 2211 (m), 1670 (s), 1535 (w), 1462 (w), 1439 (w), 1405 (w), 1350 (w), 1325 (w), 1287 (w), 1237 (w), 1161

(m), 1119 (w), 1078 (w), 1040 (w), 995 (w), 977 (w), 922 (w), 850 (w), 825 (w), 692 (s), 572 (w), 490 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calc. for $C_{13}H_{16}OSNa$ $[M+Na]^+$: 243.0814, found: 243.0819.

1-(Furan-2-yl)non-4-yn-3-one (**56k**)



Diisopropylamine [M 101.19 ρ = 0.72]	2.80 mL	14.5 mmol	1.30 eq
<i>n</i> BuLi [2.5 M in hexane]	5.13 mL	12.8 mmol	1.15 eq
1-Hexyne [M 82.14 ρ = 0.72]	1.81 mL	13.4 mmol	1.20 eq
Weinreb amide 65g [M 183.21]	2.05 g	11.2 mmol	1.00 eq

1-(furan-2-yl)non-4-yn-3-one (**56k**) was prepared following general procedure B using 2.80 mL diisopropylamine (14.5 mmol), 5.13 mL *n*BuLi (2.5 M, 12.8 mmol), 1.81 mL 1-hexyne (13.4 mmol) and 2.05 g weinreb amide **65g** (11.2 mmol). After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 20:1) 2.02 g ynone **56k** (9.89 mmol, 89%) could be obtained as colorless oil.

TLC: R_f = 0.63 (*n*pentane/diethyl ether 15:1).

1H -NMR: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 7.05–7.04 (m, 1H, H_{Arom}), 6.04 (dd, 3J = 3.1 Hz, 4J = 1.9 Hz, 1H, H_{Arom}), 5.82 (dd, 3J = 3.1, 0.7 Hz, 1H, H_{Arom}), 2.86 (t, 3J = 7.4 Hz, 2H, $C_{Arom}CH_2$), 2.61 (t, 3J = 7.3 Hz, 2H, CH_2CO), 1.82 (t, 3J = 6.7 Hz, 2H, $CCCH_2$), 1.19–1.06 (m, 4H, H_{Aliph}), 0.70–0.66 (m, 3H, CH_3).

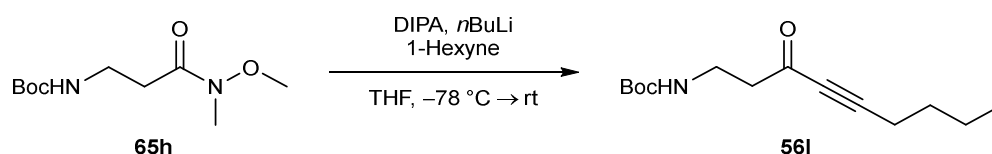
^{13}C -NMR: 75 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 185.0 (CO), 154.5 (C_{Arom}), 141.3 (C_{Arom}), 110.5 (C_{Arom}), 105.8 (C_{Arom}), 93.5 (COC), 81.4 ($CCCH_2$), 43.8 (CH_2CO), 29.9 (C_{Aliph}), 22.7 (C_{Aliph}), 22.1 (C_{Aliph}), 18.5 (C_{Aliph}), 13.5 (CH_2CH_3).

Experimenteller Teil

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2959 (w), 2933 (w), 2871 (w), 2213 (m), 1672 (s), 1597 (w), 1507 (w), 1463 (w), 1426 (w), 1409 (w), 1359 (w), 1325 (w), 1295 (w), 1248 (w), 1162 (m), 1076 (w), 1010 (m), 923 (w), 885 (w), 801 (w), 728 (s), 681 (w), 598 (m).

HRMS: ESI(+); m/z calc. for C₁₃H₁₆O₂Na [M+Na]⁺: 227.1043, found: 227.1049.

*t*Butyl (3-oxonon-4-yn-1-yl)carbamate (**56l**)



Diisopropylamine [M 101.19 ρ = 0.72]	6.28 mL	32.5 mmol	2.80 eq
<i>n</i> BuLi [2.5 M in hexane]	12.1 mL	30.2 mmol	2.60 eq
1-Hexyne [M 82.14 ρ = 0.72]	2.92 mL	25.6 mmol	2.20 eq
Weinreb amide 65h [M 232.28]	2.70 g	11.6 mmol	1.00 eq

*t*Butyl (3-oxonon-4-yn-1-yl)carbamate (**56l**) was prepared following general procedure B using 6.28 mL diisopropylamine (32.5 mmol), 12.1 mL *n*BuLi (2.5 M, 30.2 mmol), 2.92 mL 1-hexyne (25.6 mmol) and 2.70 g weinreb amide **65h** (11.6 mmol). After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 10:1) 1.23 g ynone **56l** (4.86 mmol, 42%) could be obtained as colorless oil.

TLC: R_f = 0.75 (*n*pentane/ethyl acetate 15:1).

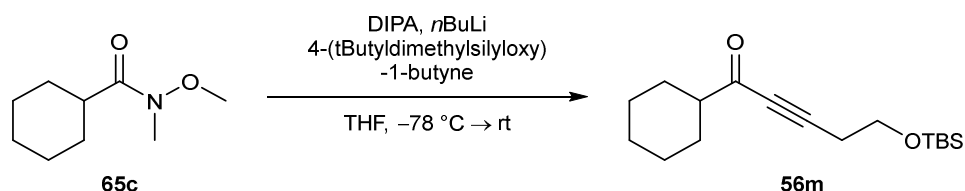
¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 4.97 (bs, 1H, NH), 3.39 (q, 3J = 6.0 Hz, 2H, HNCH₂), 2.77 (t, 3J = 5.8 Hz, 2H, CH₂CO), 2.36 (t, 3J = 7.0 Hz, 2H, CCCH₂), 1.61–1.51 (m, 2H, *H*_{Aliph}), 1.46–1.38 (m, 11H, C(CH₃)₃, *H*_{Aliph}), 0.92 (t, 3J = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃).

^{13}C -NMR: 75 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 186.8 (CO), 155.9 (OCONH), 95.6 (COC), 80.9 (CCCH₂), 79.5 (C(CH₃)₃), 45.7 (CH₂CO), 35.4 (NHCH₂), 29.8 (*C*_{Aliph}), 28.5 (C(CH₃)₃), 22.1 (*C*_{Aliph}), 18.8 (*C*_{Aliph}), 13.6 (CH₂CH₃).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3365 (w), 2962 (w), 2934 (w), 2872 (w), 2210 (w), 1698 (w), 1670 (s), 1504 (m), 1456 (w), 1392 (w), 1365 (m), 1272 (w), 1247 (m), 1163 (s), 1066 (w), 1005 (w), 965 (w), 927 (w), 859 (w), 781 (w), 757 (w), 567 (w), 463 (w), 432 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 276.1570, found: 276.1575.

5-((*t*Butyldimethylsilyl)oxy)-1-cyclohexylpent-2-yn-1-one (**56m**)



Diisopropylamine [M 101.19 ρ = 0.72]	3.60 mL	25.6 mmol	1.30 eq
<i>n</i> BuLi [2.5 M in hexane]	8.68 mL	21.7 mmol	1.10 eq
4-(<i>t</i> Butyldimethylsilyloxy)-1-butyne [M 184.35]	4.00 mL	21.7 mmol	1.10 eq
Weinreb amide 65c [M 171.24]	3.38 g	19.7 mmol	1.00 eq

5-((*t*Butyldimethylsilyl)oxy)-1-cyclohexylpent-2-yn-1-one (**56m**) was prepared following general procedure B using 3.60 mL diisopropylamine (25.6 mmol), 8.68 mL *n*BuLi (2.5 M, 21.7 mmol), 4.00 g 4-(*t*butyldimethylsilyloxy)-1-butyne (21.7 mmol) and 3.38 g weinreb amide **65c** (19.7 mmol). After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 20:1) 4.75 g ynone **56m** (16.1 mmol, 82%) could be obtained as colorless oil.

TLC: R_f = 0.52 (*n*pentane/diethyl ether 10:1).

^1H -NMR: 300 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 3.42 (t, 3J = 6.5 Hz, 2H, CH₂OTBS), 2.31–2.21 (m, 1H, *H*_{C γ}), 2.17 (t, 3J = 6.5 Hz, 2H, CCCH₂), 2.01–1.90 (m, 2H, *H*_{C γ}), 1.62–1.53

Experimenteller Teil

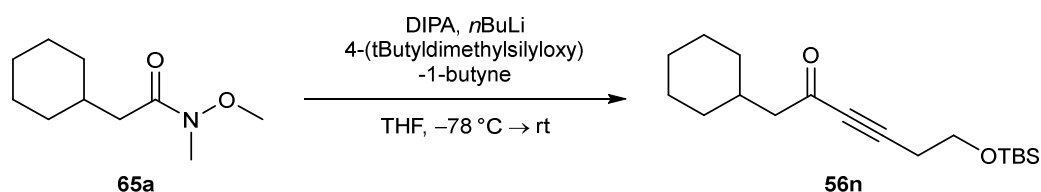
(m, 2H, H_{Cy}), 1.52–1.39 (m, 3H, H_{Cy}), 1.14–0.96 (m, 3H, H_{Cy}), 0.93 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.00 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$).

^{13}C -NMR: 75 MHz, $CDCl_3$; δ (ppm) = 199.9 (CO), 90.8 (COC), 81.7 (CCCH₂), 61.1 (CH₂OTBS), 52.4 (C_{Cy}), 28.5 (2C, C_{Cy}), 26.1 ($C(CH_3)_3$), 26.0 (3C, $C(CH_3)_3$), 25.9 (C_{Cy}), 25.7 (2C, C_{Cy}), 18.4 (CCCH₂), –5.3 (2C, $Si(CH_3)_2$).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{–1}) = 2930 (m), 2856 (w), 2214 (w), 1727 (w), 1711 (w), 1668 (m), 1467 (w), 1449 (w), 1386 (w), 1362 (w), 1331 (w), 1252 (m), 1217 (w), 1191 (w), 1165 (w), 1106 (s), 1057 (w), 1006 (w), 985 (w), 967 (w), 913 (w), 834 (s), 810 (w), 775 (m), 725 (w), 664 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calc. for $C_{17}H_{30}O_2SiH$ $[M+H]^+$: 295.2088, found: 295.2096.

6-((*t*Butyldimethylsilyl)oxy)-1-cyclohexylhex-3-yn-2-one (**56n**)



Diisopropylamine [M 101.19 $\rho = 0.72$]	3.28 mL	23.3 mmol	1.50 eq
<i>n</i> BuLi [2.5 M in hexane]	8.68 mL	21.7 mmol	1.40 eq
4-(<i>t</i> Butyldimethylsilyloxy)-1-butyne [M 184.35]	4.00 mL	21.7 mmol	1.40 eq
Weinreb amide 65a [M 185.63]	3.60 g	15.5 mmol	1.00 eq

6-((*t*Butyldimethylsilyl)oxy)-1-cyclohexylhex-3-yn-2-one (**56n**) was prepared following general procedure B using 3.28 mL diisopropylamine (23.3 mmol), 8.68 mL *n*BuLi (2.5 M, 21.7 mmol), 4.00 g 4-(*t*butyldimethylsilyloxy)-1-butyne (21.7 mmol) and 3.60 g weinreb amide **65a** (15.5 mmol). After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 20:1) 4.39 g ynone **56n** (15.5 mmol, 99%) could be obtained as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.52$ (*n*pentane/ethyl acetate 15:1).

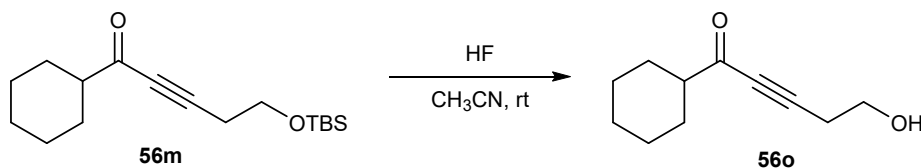
¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 3.77 (t, 3J = 6.8 Hz, 2H, CH₂OTBS), 2.57 (t, 3J = 6.8 Hz, 2H, CCCH₂), 2.40 (t, 3J = 6.9 Hz, 2H, CH₂CO), 2.02–1.84 (m, 1H, CH_{Cy}CH₂), 1.77–1.58 (m, 5H, H_{Cy}), 1.35–1.11 (m, 4H, H_{Cy}), 1.02–0.87 (m, 10H, C(CH₃)₃, H_{Cy}), 0.08 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C-NMR: 75 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 199.6 (CO), 90.9 (COC), 82.1 (CCCH₂), 61.0 (CH₂OTBS), 53.3 (CH₂CO), 34.4 (C_{Cy}), 33.2 (2C, C_{Cy}), 26.3 (C(CH₃)₃), 26.2 (2C, C_{Cy}), 26.0 (3C, C(CH₃)₃), 23.6 (CCCH₂), –5.2 (2C, Si(CH₃)₂).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{–1}) = 2925 (m), 2854 (w), 2213 (w), 1671 (s), 1469 (w), 1448 (w), 1386 (w), 1359 (w), 1331 (w), 1253 (m), 1233 (w), 1174 (w), 1155 (w), 1105 (s), 1057 (w), 1006 (w), 961 (w), 937 (w), 911 (w), 835 (s), 809 (w), 776 (s), 717 (w), 663 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calc. for C₁₈H₃₂O₂SiNa [M+Na]⁺: 331.2064, found: 331.2074.

1-cyclohexyl-5-hydroxypent-2-yn-1-one (**56o**)



TBS-ether 56m [M 294.51]	4.72 g	16.0 mmol	1.00 eq
HF [24 M in water]	6.68 mL	160 mmol	10.0 eq

4.72 g TBS-ether **56m** (16.0 mmol, 1.00 eq) were dissolved in CH₃CN (90.0 mL) and 6.68 mL of an aqueous HF-solution (24 M, 160 mmol, 10.0 eq) were added. The solution was stirred for 18 h at rt and then quenched with saturated aqueous NaHCO₃-solution (50 mL). The precipitate was filtered and the layers of the filtrate were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 50.0 mL) and the combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl-solution (50 mL), dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*pentane/ethyl acetate 2:1) providing 1.75 g alcohol **56o** (9.00 mmol, 88%) as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.22$ (*n*pentane/diethyl ether 1:1).

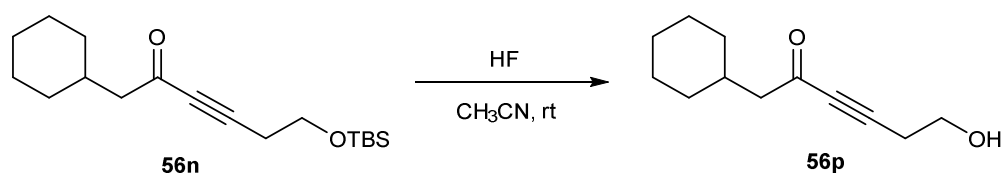
$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 3.26 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2OH), 2.21 (tt, $^3J = 11.0$ Hz, 3.6 Hz, C_{Cy}), 2.05 (t, $^3J = 6.3$ Hz, 2H, CCCH_2), 1.94–1.88 (m, 2H, H_{Cy}), 1.61–1.53 (m, 2H, H_{Cy}), 1.47–1.34 (m, 3H, H_{Cy}), 1.11–0.95 (m, 3H, H_{Cy}).

$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 190.3 (CO), 90.9 (COC), 81.8 (CCCH_2), 60.3 (COH), 52.3 (C_{Cy}), 28.5 (2C, C_{Cy}), 26.1 (C_{Cy}), 25.6 (2C, C_{Cy}), 23.3 (CCCH_2).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3411 (w), 2929 (s), 2854 (w), 2211 (m), 1661 (s), 1449 (m), 1413 (w), 1370 (w), 1329 (w), 1307 (w), 1289 (w), 1241 (w), 1217 (w), 1192 (w), 1165 (m), 1128 (w), 1049 (s), 980 (m), 894 (w), 847 (w), 804 (w), 774 (w), 686 (w), 600 (w), 555 (w), 509 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calc. for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{NH}_4$ $[\text{M}+4\text{H}]^+$: 198.1489, found: 198.1494.

1-Cyclohexyl-6-hydroxyhex-3-yn-2-one (**56p**)



TBS-ether 56n [M 308.54]	3.00 g	10.2 mmol	1.00 eq
---------------------------------	--------	-----------	---------

HF [24 M in water]	4.24 mL	102 mmol	10.0 eq
--------------------	---------	----------	---------

3.00 g TBS-ether **56n** (10.2 mmol, 1.00 eq) were dissolved in CH_3CN (90.0 mL) and 4.24 mL an aqueous HF-solution (24 M, 102 mmol, 10.0 eq) were added. The solution was stirred for 18 h at rt and then quenched with saturated aqueous NaHCO_3 -solution (50 mL). The precipitate was filtered and the layers of the filtrate were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 50.0 mL) and the combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl -solution (50 mL), dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*pentane/ethyl acetate 2:1) providing 1.75 g alcohol **56p** (9.00 mmol, 88%) as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.29$ (*n*pentane/ethyl acetate 2:1).

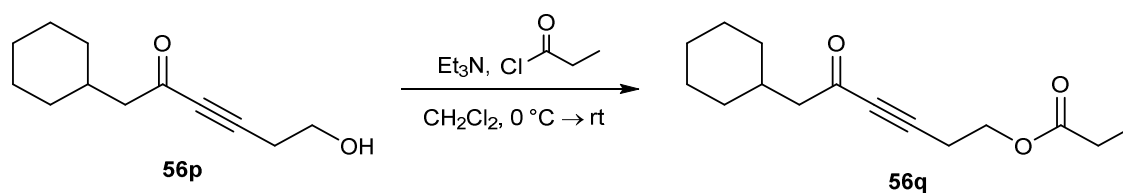
¹H-NMR: 300 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 3.80 (t, 3J = 6.2 Hz, 2H, CH₂OH), 2.63 (t, 3J = 6.3 Hz, 2H, CCCH₂), 2.40 (d, 3J = 6.9 Hz, 2H, CH₂CO), 2.04–1.85 (m, 2H, H_{Cy}), 1.73–1.63 (m, 5H, H_{Cy}), 1.37–1.11 (m, 2H, H_{Cy}), 1.07–0.89 (m, 2H, H_{Cy}).

¹³C-NMR: 75 MHz, CDCl₃; δ (ppm) = 188.1 (CO), 90.2 (COC), 82.5 (CCCH₂), 60.4 (COH), 53.3 (CH₂CO), 34.4 (C_{Cy}), 33.2 (2C, C_{Cy}), 26.3 (C_{Cy}), 26.2 (2C, C_{Cy}), 23.5 (CCCH₂).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3408 (w), 2922 (s), 2850 (w), 2210 (m), 1664 (s), 1448 (m), 1401 (w), 1374 (w), 1353 (w), 1326 (w), 1284 (w), 1255 (w), 1234 (m), 1212 (w), 1176 (w), 1156 (m), 1112 (w), 1048 (s), 1007 (w), 961 (w), 935 (w), 901 (w), 846 (w), 753 (w), 667 (w), 597 (w), 551 (w), 528 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calc. for C₁₂H₁₈O₂Na [M+Na]⁺: 217.1199, found: 217.1204.

6-Cyclohexyl-5-oxohex-3-yn-1-yl propionate (**56q**)



Alcohol 56p [M 194.27]	500 mg	2.57 mmol	1.00 eq
Et ₃ N [M 101.19, ρ = 0.73]	0.39 mL	2.83 mmol	1.10 eq
Propionyl chloride [M 90.52, ρ = 1.07]	0.25 mL	2.83 mmol	1.10 eq

500 mg Alcohol **56p** (2.57 mmol, 1.00 eq) were dissolved in CH₂Cl₂ (10.0 mL) and the solution was cooled to 0 °C. 0.39 mL Et₃N (2.83 mmol, 1.10 eq) and 0.25 mL propionyl chloride (2.83 mmol, 1.10 eq) were added and the mixture was stirred for 18 h at rt. It was quenched with saturated aqueous NaHCO₃-solution (20.0 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20.0 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*pentane/ethyl acetate 15:1) providing 570 mg ester **56q** (2.28 mmol, 89%) as colorless liquid.

Experimenteller Teil

TLC: $R_f = 0.82$ (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1).

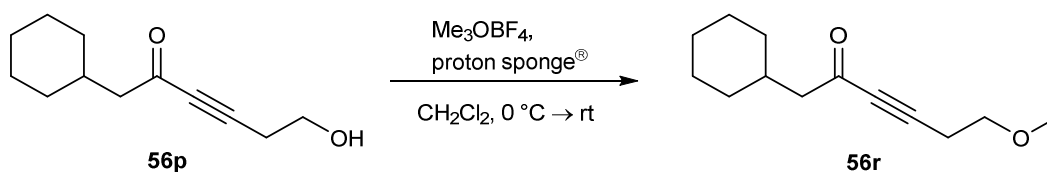
$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 4.22 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 2H, CH_2OCO), 2.71 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 2H, CCCH_2), 2.41–2.32 (m, 4H, CH_2CO , CO_2CH_2), 1.99–1.85 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$), 1.78–1.63 (m, 5H, H_{Cy}), 1.36–1.20 (m, 2H, H_{Cy}), 1.15 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3), 1.02–0.89 (m, 2H, H_{Cy}).

$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 187.8 (CO), 174.2 (CO_2), 88.4 (COC), 82.2 (CCCH_2), 61.4 (CH_2OCO), 53.3 (CH_2CO), 34.5 (C_{Cy}), 33.1 (2C, C_{Cy}), 27.6 (CO_2CH_2), 26.3 (C_{Cy}), 26.2 (2C, C_{Cy}), 19.7 (CCCH_2), 9.2 (CH_3).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2923 (m), 2851 (w), 2215 (w), 1739 (s), 1670 (s), 1449 (w), 1423 (w), 1383 (w), 1348 (w), 1274 (w), 1255 (w), 1230 (w), 1171 (s), 1083 (m), 1030 (w), 965 (w), 934 (w), 911 (w), 846 (w), 806 (w), 754 (w), 668 (w), 596 (w), 527 (w), 432 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 273.1461, found: 273.1469.

1-Cyclohexyl-6-methoxyhex-3-yn-2-one (49r)



Me_3OBF_4 [M 147.19]	1.14 g	7.72 mmol	3.00 eq
Proton sponge [®] [M 214.31]	1.66 mL	7.72 mmol	3.00 eq
Alcohol 56p [M 194.27]	500 mg	2.57 mmol	1.00 eq

Under argon atmosphere 1.14 g Me_3OBF_4 (7.72 mmol, 3.00 eq) were suspended in CH_2Cl_2 (10.0 mL) and 1.66 g proton sponge[®] (7.72 mmol, 3.00 eq) were added. It was cooled to 0 °C and 500 mg alcohol **56p** (2.57 mmol, 1.00 eq) were added. The mixture was stirred for 18 h at rt and was then quenched with saturated aqueous NaHCO_3 -solution (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 20.0 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl -solution (20 mL), dried over MgSO_4

Experimenteller Teil

and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*pentane/ethyl acetate 8:1) providing 368 mg methyl ether **56r** (1.77 mmol, 69%) as colorless oil.

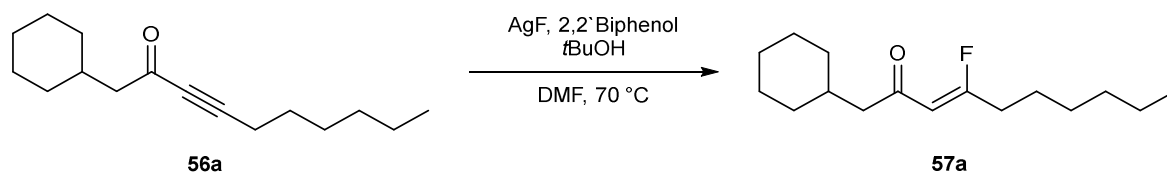
TLC: $R_f = 0.77$ (*n*pentane/ethyl acetate 2:1).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 3.05 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H, CH_2OCH_3), 2.95 (s, 3H, OCH_3), 2.26 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2CO), 2.15 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H, CCCH_2), 2.02–1.88 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$), 1.67–1.62 (m, 2H, H_{Cy}), 1.58–1.47 (m, 3H, H_{Cy}), 1.23–0.92 (m, 3H, H_{Cy}), 0.78 (qd, $^3J = 12.4$ Hz, $^4J = 3.0$ Hz, 2H, H_{Cy}).

$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, CDCl_3 ; δ (ppm) = 186.3 (CO), 89.5 (COC), 82.5 (CCCH_2), 69.8 (CH_2OCH_3), 58.3 (OCH_3), 53.4 (CH_2CO), 34.4 (C_{Cy}), 33.2 (2C, C_{Cy}), 26.5 (C_{Cy}), 26.4 (2C, C_{Cy}), 20.3 (CCCH_2).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2922 (m), 2851 (w), 2212 (m), 1669 (s), 1448 (m), 1403 (w), 1380 (w), 1352 (w), 1330 (w), 1285 (w), 1254 (w), 1232 (w), 1186 (w), 1155 (w), 1113 (s), 1061 (w), 998 (m), 963 (w), 932 (w), 845 (w), 817 (w), 754 (w), 669 (w), 597 (w), 529 (w), 445 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 231.1356, found: 231.1361.

Preparation of β -Fluoroenones **57**(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-one (**57a**)

Ynone 56a [M 234.38]	100 mg	0.43 mmol	1.00 eq
AgF [M 126.87]	163 mg	1.28 mmol	3.00 eq
2,2'-Biphenol [M 186.21]	36.0 mg	0.19 mmol	0.45 eq

(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-one (**57a**) was prepared following general procedure C using 100 mg ynone **56a** (0.43 mmol), 163 mg AgF (1.28 mmol) and 36.0 mg 2,2'-biphenol (0.19 mmol). The reaction mixture was stirred for 20 h at 60 °C. After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 30:1) 81 mg β -fluoroenone **57a** (0.32 mmol, 75%, *Z/E* = 10:1) could be obtained as colorless oil.

TLC: R_f = 0.67 (*n*pentane/ethyl acetate 10:1).

¹H-NMR: 300 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 5.20 (d, 3J = 39.7 Hz, 1H, CHCF), 2.53 (dd, 3J = 6.7 Hz, 4J = 2.2 Hz, 2H, CH₂CO), 2.06–2.00 (m, 1H, CHCH₂), 1.82–1.53 (m, 7H, *H*_{Cy}, *H*_{Aliph}), 1.32–0.82 (m, 16H, *H*_{Cy}, *H*_{Aliph}, CH₃).

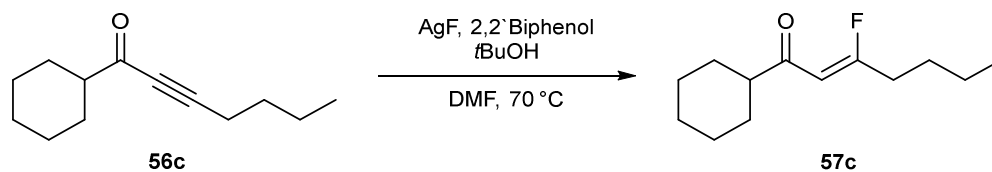
¹³C-NMR: 75 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 161.9 (d, 3J = 2.9 Hz, CO), 169.9 (d, 1J = 281.0 Hz, CF), 109.5 (d, 2J = 8.3 Hz, CHCF), 51.3 (d, 4J = 5.0 Hz, CH₂CO), 34.2 (d, 5J = 0.7 Hz, CHCH₂), 33.7 (2C, *C*_{Cy}), 32.9 (d, 2J = 25.5 Hz, CFCH₂), 31.7 (*C*_{Aliph}), 28.7 (*C*_{Aliph}), 26.7 (*C*_{Cy}), 26.6 (2C, *C*_{Cy}), 25.9 (d, 3J = 1.6 Hz, *C*_{Aliph}), 22.8 (*C*_{Aliph}), 14.2 (CH₃).

¹⁹F-NMR: 283 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = –81.9 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{–1}) = 2923 (s), 2852 (m), 1705 (w), 1666 (s), 1449 (m), 1404 (w), 1376 (w), 1356 (w), 1331 (w), 1287 (w), 1242 (w), 1217 (w), 1188 (m), 1102 (w), 1065 (w), 966 (w), 883 (m), 815 (w), 727 (w), 542 (w), 518 (w), 499 (w), 442 (w).

HRMS: APCI(+); m/z calc. for $C_{16}H_{27}FOH$ $[M+H]^+$: 255.2119, found: 255.2120.

(Z)-1-Cyclohexyl-3-fluorohept-2-en-1-one (57c)



Ynone 56c [M 192.30]	100 mg	0.52 mmol	1.00 eq
AgF [M 126.87]	198 mg	1.56 mmol	3.00 eq
2,2'-Biphenol [M 186.21]	44.0 mg	0.23 mmol	0.45 eq

(Z)-1-Cyclohexyl-3-fluorohept-2-en-1-one (**57c**) was prepared following general procedure C. using 100 mg ynone **56c** (0.52 mmol), 198 mg AgF (1.56 mmol) and 44.0 mg 2,2'-biphenol (0.23 mmol). The reaction mixture was stirred for 4 h at 70 °C. After flash chromatography (*n*pentane/diethylether 30:1) 73.0 mg β -fluoroenone **57c** (0.34 mmol, 66%, *Z/E* = 6:1) could be obtained as colorless oil.

TLC: R_f = 0.62 (*n*pentane/ethyl acetate 10:1).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 5.16 (d, 3J = 39.1 Hz, 1H, $CHCF$), 2.63 (tt, 3J = 11.1, 3.2 Hz, 1H, $CHCO$), 1.90–1.87 (m, 2H, H_{Cy}), 1.78–1.72 (dt, 3J = 17.3, 7.5 Hz, 2H, $CFCH_2$), 1.69–1.65 (m, 2H, H_{Cy}), 1.53–1.44 (m, 3H, H_{Cy}), 1.23–0.99 (m, 7H, H_{Cy} , H_{Aliph}), 0.69 (t, 3J = 7.3 Hz, 3H, CH_3).

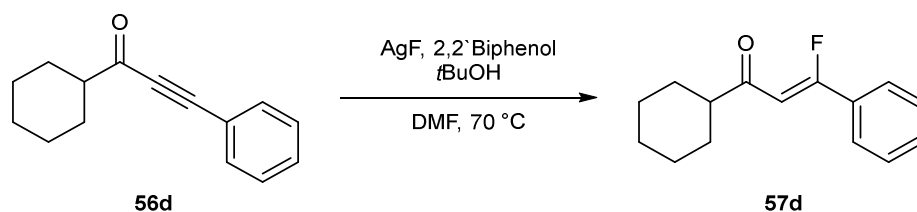
$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 199.8 (CO), 169.3 (d, 1J = 282.3 Hz, 1C, CF), 107.7 (d, 2J = 7.5 Hz, 1C, $CHCF$), 50.7 (d, 4J = 4.0 Hz, 1C, $CHCO$), 32.7 (d, 2J = 25.5 Hz, 1C, $CFCH_2$), 29.1 (2C, C_{Cy}), 28.0 (d, 4J = 1.2 Hz, 1C, C_{Aliph}), 26.4 (C_{Cy}), 26.2 (2C, C_{Cy}), 22.1 (C_{Aliph}), 13.7 (CH_3).

$^{19}\text{F-NMR}$: 283 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = –82.7 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2929 (s), 2856 (m), 1703 (w), 1603 (s), 1449 (m), 1376 (w), 1310 (w), 1242 (w), 1200 (w), 1147 (w), 1095 (w), 925 (m), 894 (w), 777 (w), 561 (w), 454 (w).

HRMS: APCI(+); m/z calc. for C₁₃H₂₁FOH [M+H]⁺: 213.1649, found: 213.1650.

(Z)-1-Cyclohexyl-3-fluoro-3-phenylprop-2-en-1-one (57d)



Ynone 56d [M 212.29]	100 mg	0.47 mmol	1.00 eq
AgF [M 126.87]	179 mg	1.41 mmol	3.00 eq
2,2'-Biphenol [M 186.21]	40.0 mg	0.21 mmol	0.45 eq

(Z)-1-Cyclohexyl-3-fluoro-3-phenylprop-2-en-1-one (**57d**) was prepared following general procedure C using 100 mg ynone **56d** (0.47 mmol), 179 mg AgF (1.41 mmol) and 40.0 mg 2,2'-biphenol (0.21 mmol). The reaction mixture was stirred for 7 h at 70 °C. After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 30:1) 67.0 mg β -fluoroenone **57d** (0.29 mmol, 61%, *Z/E* > 99:1) could be obtained as yellow solid.^[C]

TLC: R_f = 0.56 (*n*pentane/ethyl acetate 10:1).

¹H-NMR: 300 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 7.30–7.27 (m, 2H, H_{Ar}), 7.04–6.93 (m, 3H, H_{Ar}), 5.93 (d, 3J = 39.3 Hz, 1H, $CHCF$), 2.98 (tt, 3J = 11.3, 3.0 Hz, 1H, $CHCO$), 1.93–1.88 (m, 2H, H_{Cy}), 1.71–1.66 (m, 2H, H_{Cy}), 1.55–1.43 (m, 3H, H_{Cy}), 1.28–1.06 (m, 3H, H_{Cy}).

¹³C-NMR: 75 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 199.9 (d, 3J = 2.9 Hz, CO), 163.8 (d, 1J = 272.9 Hz, CF), 131.5 (C_{Ar}), 131.1 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 125.9 (C_{Ar}), 125.8 (C_{Ar}), 105.8 (d, 2J = 9.4 Hz, $CHCF$), 51.0 (d, 4J = 4.1 Hz, $CHCO$), 29.1 (2C, C_{Cy}), 26.4 (C_{Cy}), 26.2 (2C, C_{Cy}).

^{19}F -NMR: 283 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = -99.4 (CF).

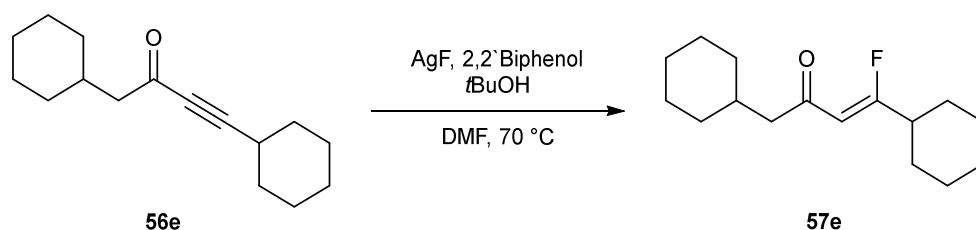
FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3060 (w), 2928 (m), 2854 (w), 2198 (m), 1661 (s), 1600 (w), 1573 (w), 1488 (w), 1446 (m), 1366 (w), 1307 (w), 1286 (w), 1262 (m), 1161 (w), 1141 (w), 1124 (w), 1090 (w), 1070 (m), 1027 (w), 997 (w), 920 (w), 893 (w), 868 (w), 841 (w), 756 (s), 688 (s), 606 (w), 533 (m), 496 (w).

HRMS: EI(+); m/z calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FO}$ $[\text{M}]^+$: 232.12634, found: 232.12679.

m.p.: 42 °C.

[C] Experimental work was done by Christoph Middel.

(Z)-1,4-Dicyclohexyl-4-fluorobut-3-en-2-one (57e)



Ynone 56e [M 232.37]	109 mg	0.47 mmol	1.00 eq
AgF [M 126.87]	163 mg	1.28 mmol	2.72 eq
2,2'-Biphenol [M 186.21]	36.0 mg	0.19 mmol	0.40 eq

(Z)-1,4-Dicyclohexyl-4-fluorobut-3-en-2-one (**57e**) was prepared following general procedure C using 109 mg ynone **56e** (0.47 mmol), 163 mg AgF (1.28 mmol) and 36.0 mg 2,2'-biphenol (0.19 mmol). The reaction mixture was stirred for 20 h at 65 °C. After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 30:1) 105 mg β -fluoroenone **57e** (0.42 mmol, 88%, *Z/E* = 12:1) could be obtained as colorless solid.^[C]

TLC: R_f = 0.70 (*n*pentane/ethyl acetate 10:1).

^1H -NMR: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 5.22 (d, 3J = 40.8 Hz, 1H, CHCF), 2.55 (dd, 3J = 6.7, 4J = 2.3 Hz, 2H, CH_2CO), 2.11–1.99 (m, 1H, CFCH_{Cy}), 1.83–0.86 (m, 21H, $\text{CHCH}_2, H_{\text{Cy}}$).

Experimenteller Teil

¹³C-NMR: 75 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 196.9 (d, 3J = 2.1 Hz, CO), 173.3 (d, 1J = 282.3 Hz, CF), 107.6 (d, 2J = 8.6 Hz, CHCF), 51.4 (d, 4J = 5.4 Hz, 1C, CH₂CO), 41.5 (d, 2J = 23.7 Hz, CFC_{Cy}), 34.2 (CHCH₂), 33.7 (2C, C_{Cy}), 29.5 (C_{Cy}), 29.5 (C_{Cy}), 26.7 (C_{Cy}), 26.6 (2C, C_{Cy}), 25.8 (C_{Cy}), 25.7 (2C, C_{Cy}).

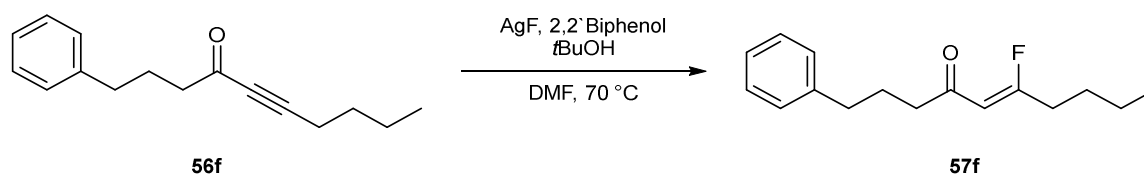
¹⁹F-NMR: 283 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = -88.0 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2921 (s), 2850 (m), 2662 (w), 1694 (m), 1665 (w), 1635 (s), 1444 (m), 1410 (w), 1381 (w), 1341 (w), 1291 (w), 1232 (w), 1192 (m), 1132 (w), 1104 (w), 1067 (m), 1028 (w), 1001 (w), 970 (w), 932 (w), 913 (w), 895 (w), 874 (s), 836 (w), 795 (w), 748 (w), 642 (w), 550 (m), 443 (m), 427 (w).

HRMS: APCI(+); m/z calc. for C₁₆H₂₅FOH [M+H]⁺: 253.1962, found: 253.1963.

m.p.: 33 °C.

(Z)-6-Fluoro-1-phenyldec-5-en-4-one (57f)



Ynone 56f [M 228.34]	100 mg	0.44 mmol	1.00 eq
AgF [M 126.87]	167 mg	1.31 mmol	3.00 eq
2,2'-Biphenol [M 186.21]	37.0 mg	0.20 mmol	0.45 eq

(Z)-6-Fluoro-1-phenyldec-5-en-4-one (**57f**) was prepared following general procedure C using 100 mg ynone **56f** (0.44 mmol), 167 mg AgF (1.31 mmol) and 37.0 mg 2,2'-biphenol (0.20 mmol). The reaction mixture was stirred for 5 h at 70 °C. After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 30:1) 89.0 mg β -fluoroenone **57f** (0.36 mmol, 82%, *Z/E* = 8:1) could be obtained as colorless oil.

TLC: R_f = 0.44 (*n*pentane/ethyl acetate 10:1).

Experimenteller Teil

¹H-NMR: 300 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 7.18–7.13 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.09–7.04 (m, 3H, *H*_{Ar}), 5.12 (d, ³*J* = 39.7 Hz, 1H, CHCF), 2.56–2.50 (m, 4H, C_{Ar}CH₂, *H*_{Aliph}), 2.02–1.92 (m, 2H, *H*_{Aliph}), 1.69 (dt, ³*J* = 15.2, 7.4 Hz, 2H, *H*_{Aliph}), 1.16–1.06 (m, 2H, *H*_{Aliph}), 1.15–0.93 (m, 2H, *H*_{Aliph}), 0.68 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃).

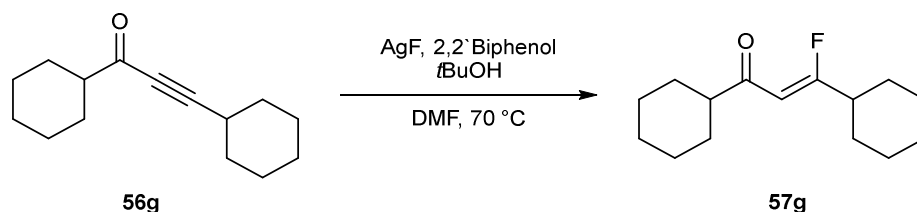
¹³C-NMR: 75 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 196.7 (d, ³*J* = 2.4 Hz, CO), 170.1 (d, ¹*J* = 281.5 Hz, CF), 142.4 (*C*_{Ar}), 128.9 (2C, *C*_{Ar}), 128.7 (2C, *C*_{Ar}), 126.2 (*C*_{Ar}), 109.1 (d, ²*J* = 8.5 Hz, CHCF), 42.8 (d, ⁴*J* = 5.6 Hz, CH₂CO), 35.5 (*C*_{Aliph}), 32.5 (d, ²*J* = 25.4 Hz, CFCH₂), 27.8 (*C*_{Aliph}), 25.8 (*C*_{Aliph}), 22.1 (*C*_{Aliph}), 13.7 (CH₃).

¹⁹F-NMR: 283 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = –81.5 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{–1}) = 3062 (w), 3027 (w), 2957 (w), 2932 (w), 2869 (w), 1705 (w), 1665 (s), 1604 (w), 1496 (w), 1454 (w), 1407 (w), 1373 (w), 1332 (w), 1277 (w), 1255 (w), 1190 (m), 1126 (w), 1094 (w), 1050 (w), 1029 (w), 987 (w), 967 (w), 903 (w), 849 (w), 746 (m), 699 (s), 584 (w), 562 (w), 522 (w), 491 (w).

HRMS: APCI(+); *m/z* calc. for C₁₆H₁₉FOH₃ [M+3H]⁺: 249.1649, found: 249.1656.

(Z)-1,3-Dicyclohexyl-3-fluoroprop-2-en-1-one (57g)



Ynone 56g [M 218.34]	100 mg	0.46 mmol	1.00 eq
AgF [M 126.87]	174 mg	1.37 mmol	3.00 eq
2,2'-Biphenol [M 186.21]	38.0 mg	0.21 mmol	0.45 eq

(Z)-1,3-Dicyclohexyl-3-fluoroprop-2-en-1-one (**57g**) was prepared following general procedure C using 100 mg ynone **56g** (0.46 mmol), 174 mg AgF (1.37 mmol) and 38.0 mg 2,2'-biphenol (0.21 mmol). The reaction mixture was stirred for 20 h at 70 °C. After flash

Experimenteller Teil

chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 30:1) 70.0 mg β -fluoroenone **57g** (0.29 mmol, 63%, *Z/E* = 12:1) could be obtained as colorless solid.

TLC: R_f = 0.58 (*n*pentane/ethyl acetate 10:1).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 5.21 (d, 3J = 40.3 Hz, 1H, *CHCF*), 2.55 (tt, 3J = 11.2 Hz, 4J = 3.2 Hz, 1H, *CHCO*), 1.78–1.66 (m, 3H, *CFCH*_{Cy}, *H*_{Cy}), 1.59–1.40 (m, 9H, *H*_{Cy}), 1.26–1.07 (m, 4H, *H*_{Cy}), 1.04–0.88 (m, 5H, *H*_{Cy}).

$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 200.2 (d, 3J = 2.4 Hz, *CO*), 172.8 (d, 1J = 283.3 Hz, *CF*), 105.7 (d, 2J = 7.9 Hz, *CHCF*), 50.8 (d, 4J = 4.2 Hz, *C*_{Cy}*CO*), 41.6 (d, 2J = 23.7 Hz, *CFCH*_{Cy}), 29.6 (*C*_{Cy}), 29.6 (*C*_{Cy}), 29.2 (2C, *C*_{Cy}), 26.4 (*C*_{Cy}), 26.2 (2C, *C*_{Cy}), 25.8 (*C*_{Cy}), 25.7 (2C, *C*_{Cy}).

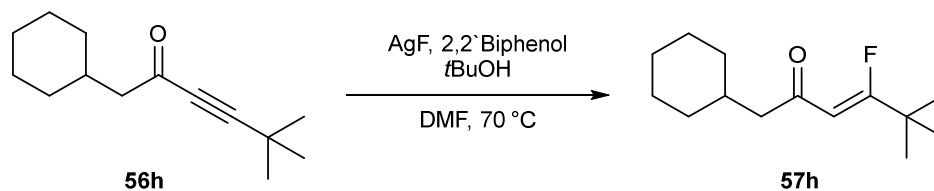
$^{19}\text{F-NMR}$: 283 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = –88.9 (*CF*).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2925 (s), 2851 (m), 1690 (m), 1629 (s), 1443 (m), 1385 (w), 1344 (w), 1310 (w), 1295 (w), 1262 (w), 1239 (w), 1192 (m), 1144 (w), 1085 (m), 1020 (w), 927 (w), 898 (m), 872 (m), 856 (w), 809 (w), 760 (w), 627 (m), 438 (m).

HRMS: APCI(+); *m/z* calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{FOH}$ [*M*+*H*]⁺: 239.1806, found: 239.1812.

m.p.: 38–40 °C.

(*Z*)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-5,5-dimethylhex-3-en-2-one (**57h**)



Ynone 56h [M 206.33]	100 mg	0.49 mmol	1.00 eq
AgF [M 126.87]	185 mg	1.46 mmol	3.00 eq
2,2'-Biphenol [M 186.21]	41.0 mg	0.22 mmol	0.45 eq

(*Z*)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-5,5-dimethylhex-3-en-2-one (**57h**) was prepared following general procedure C using 100 mg ynone **56h** (0.49 mmol), 185 mg AgF (1.46 mmol) and 41.0 mg 2,2'-biphenol (0.22 mmol). The reaction mixture was stirred for 48 h at 70 °C. After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 30:1) 80.0 mg β -fluoroenone **57h** (0.35 mmol, 73%, *Z/E* = 72:1) could be obtained as colorless oil.

TLC: R_f = 0.60 (*n*pentane/ethyl acetate 10:1).

¹H-NMR: 300 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 5.34 (d, 3J = 41.0 Hz, 1H, CHCF), 2.53 (dd, 3J = 6.7 Hz, 4J = 2.5 Hz, 2H, CH₂CO), 2.10–1.97 (m, 1H, CFCH_{Cy}), 1.82–1.77 (m, 2H, *H*_{Cy}), 1.67–1.53 (m, 2H, *H*_{Cy}), 1.32–1.19 (m, 2H, *H*_{Cy}), 1.13–1.03 (m, 2H, *H*_{Cy}), 0.97–0.88 (m, 2H, *H*_{Cy}), 0.83 (s, 9H, C(CH₃)₃).

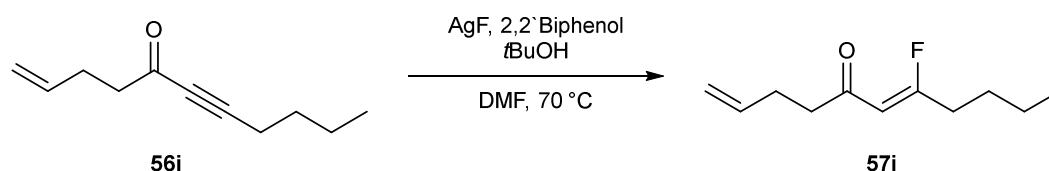
¹³C-NMR: 75 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 197.1 (d, 3J = 2.1 Hz, CO), 176.1 (d, 1J = 283.5 Hz, CF), 106.4 (d, 2J = 9.7 Hz, CHCF), 51.4 (d, 4J = 5.5 Hz, CH₂CO), 35.6 (d, 2J = 23.2 Hz, CFC), 34.1 (*C*_{Cy}), 33.7 (2C, *C*_{Cy}), 26.8 (*C*_{Cy}), 26.7 (2C, *C*_{Cy}), 26.6 (3C, C(CH₃)₃).

¹⁹F-NMR: 283 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = –92.1 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{–1}) = 2970 (w), 2922 (s), 2851 (w), 1768 (w), 1702 (w), 1659 (s), 1636 (w), 1481 (w), 1448 (m), 1401 (w), 1361 (w), 1305 (m), 1285 (w), 1264 (w), 1215 (w), 1184 (m), 1166 (w), 1107 (w), 1049 (w), 1029 (w), 968 (w), 936 (w), 887 (m), 869 (w), 820 (w), 799 (w), 657 (w), 564 (w), 525 (w), 446 (w).

HRMS: APCI(+); *m/z* calc. for C₁₄H₂₃FOH [M+H]⁺: 227.1806, found: 227.1812.

(*Z*)-7-Fluoroundeca-1,6-dien-5-one (**57i**)



Ynone 56i [M 164.25]	100 mg	0.61 mmol	1.00 eq
AgF [M 126.87]	232 mg	1.83 mmol	3.00 eq
2,2'-Biphenol [M 186.21]	51.0 mg	0.27 mmol	0.45 eq

Experimenteller Teil

(*Z*)-7-Fluoroundeca-1,6-dien-5-one (**57i**) was prepared following general procedure C using 100 mg ynone **56i** (0.61 mmol), 232 mg AgF (1.83 mmol) and 51.0 mg 2,2'-biphenol (0.27 mmol). The reaction mixture was stirred for 3.5 h at 70 °C. After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 30:1) 88.0 mg β -fluoroenone **57i** (0.48 mmol, 78%, *Z/E* = 4:1) could be obtained as colorless oil.

TLC: R_f = 0.45 (*n*pentane/ethyl acetate 15:1).

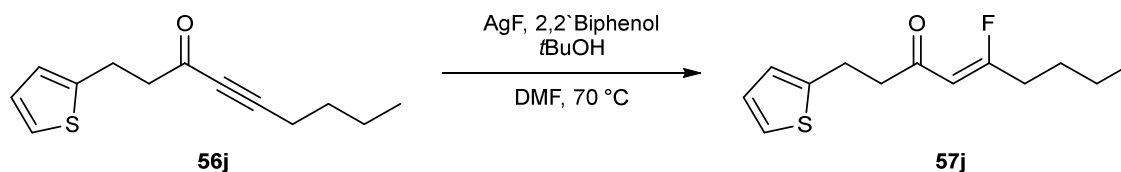
¹H-NMR: 300 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 5.82 (ddt, 3J = 16.8, 10.2, 6.5 Hz, 1H, CH₂CHCH₂), 5.13 (d, 3J = 39.8 Hz, 1H, CHCF), 5.07–4.93 (m, 2H, CH₂CH), 2.62 (td, 3J = 7.4 Hz, 4J = 2.3 Hz, 2H, CH₂CO), 2.44–2.36 (m, 2H, *H*_{Aliph}), 1.69 (dt, 3J = 17.2, 7.3 Hz, 2H, *H*_{Aliph}), 1.17–0.92 (m, 4H, *H*_{Aliph}), 0.68 (t, 3J = 7.2 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: 75 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 196.0 (d, 3J = 2.6 Hz, CO), 170.3 (d, 1J = 281.2 Hz, CF), 138.0 (CH₂CHCH₂), 115.1 (CH₂CH), 109.0 (d, 2J = 8.6 Hz, CHCF), 42.8 (d, 4J = 5.7 Hz, CH₂CO), 32.5 (d, 2J = 25.4 Hz, CFCH₂), 28.3 (*C*_{Aliph}), 27.8 (*C*_{Aliph}), 22.1 (*C*_{Aliph}), 13.7 (CH₃).

¹⁹F-NMR: 283 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = –81.3 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{–1}) = 3079 (w), 2960 (w), 2931 (w), 2872 (w), 1707 (w), 1667 (s), 1643 (w), 1465 (w), 1432 (w), 1409 (w), 1366 (w), 1331 (w), 1277 (w), 1194 (m), 1132 (w), 1095 (w), 997 (w), 909 (m), 854 (w), 827 (w), 751 (w), 630 (w), 556 (w), 521 (w), 443 (w).

HRMS: APCI(+); *m/z* calc. for C₁₁H₁₇FOH [M+H]⁺: 185.1336, found: 185.1336.

(Z)-5-Fluoro-1-(thiophen-2-yl)non-4-en-3-one (57j)

Ynone 56j [M 220.33]	100 mg	0.45 mmol	1.00 eq
AgF [M 126.87]	173 mg	1.36 mmol	3.00 eq
2,2'-Biphenol [M 186.21]	38.0 mg	0.20 mmol	0.45 eq

(Z)-5-Fluoro-1-(thiophen-2-yl)non-4-en-3-one (**57j**) was prepared following general procedure C using 100 mg ynone **56j** (0.45 mmol), 173 mg AgF (1.36 mmol) and 38.0 mg 2,2'-biphenol (0.20 mmol). The reaction mixture was stirred for 4 h at 70 °C. After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 30:1) 84.0 mg β -fluoroenone **57j** (0.35 mmol, 77%, *Z/E* = 4:1) could be obtained as colorless oil.

TLC: R_f = 0.38 (*n*pentane/ethyl acetate 15:1).

¹H-NMR: 300 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 6.80 (dd, 3J = 4.9 Hz, 4J = 1.5 Hz, 1H, H_{Arom}), 6.73–6.69 (m, 2H, H_{Arom}), 5.09 (d, 3J = 39.7 Hz, 1H, $CHCF$), 3.12 (t, 3J = 7.3 Hz, 2H, CH_2CO), 2.85 (td, 3J = 7.2 Hz, 4J = 2.5 Hz, 2H, $C_{Arom}CH_2$), 1.67 (dt, 3J = 17.2, 7.4 Hz, 2H, $CFCH_2$), 1.14–0.92 (m, 4H, H_{Aliph}), 0.68 (t, 3J = 7.1 Hz, 3H, CH_3).

¹³C-NMR: 75 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 195.0 (d, 3J = 2.4 Hz, CO), 170.2 (d, 1J = 281.7 Hz, CF), 144.1 (C_{Arom}), 126.6 (C_{Arom}), 124.6 (C_{Arom}), 123.1 (C_{Arom}), 108.5 (d, 2J = 8.3 Hz, $CHCF$), 45.0 (d, 4J = 5.9 Hz, CH_2CO), 32.0 (d, 2J = 25.3 Hz, $CFCH_2$), 27.4 (d, 5J = 1.5 Hz, $C_{Arom}CH_2$), 23.9 (d, 5J = 1.6 Hz, C_{Aliph}), 21.7 (C_{Aliph}), 13.3 (CH_3).

¹⁹F-NMR: 283 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = –80.5 (CF).

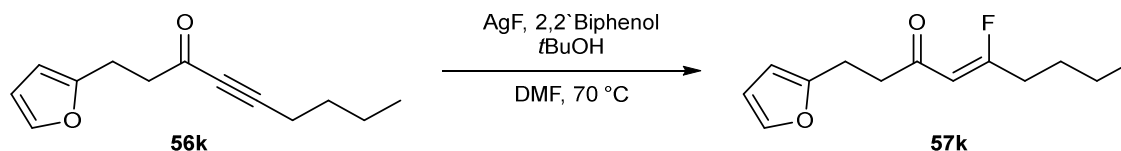
FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{–1}) = 2958 (w), 2931 (w), 2871 (w), 1705 (w), 1665 (s), 1535 (w), 1464 (w), 1438 (w), 1406 (w), 1372 (w), 1330 (w), 1278 (w), 1193 (m), 1121

Experimenteller Teil

(w), 1090 (w), 1041 (w), 987 (w), 967 (w), 928 (w), 902 (w), 848 (m), 822 (w), 691 (s), 544 (w), 497 (w).

HRMS: APCI(+); m/z calc. for $C_{13}H_{17}FOSH_3$ $[M+3H]^+$: 241.1057, found: 241.1058.

(Z)-5-Fluoro-1-(furan-2-yl)non-4-en-3-one (57k)



Ynone 56k [M 204.27]	1.50 g	7.34 mmol	1.00 eq
AgF [M 126.87]	2.79 g	22.0 mmol	3.00 eq
2,2'-Biphenol [M 186.21]	615 mg	3.30 mmol	0.45 eq

(Z)-5-Fluoro-1-(furan-2-yl)non-4-en-3-one (**57k**) was prepared following general procedure C using 1.50 g ynone **56k** (7.34 mmol), 2.79 g AgF (22.0 mmol) and 615 mg 2,2'-biphenol (0.45 mmol). The reaction mixture was stirred for 4 h at 70 °C. After flash chromatography (*n*pentane/diethyl ether 25:1) 526 mg β -fluoroenone **57k** (2.35 mmol, 32%, nur Z isoliert) could be obtained as colorless oil.

TLC: R_f = 0.31 (*n*pentane/diethyl ether 15:1).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 7.09–7.08 (m, 1H, H_{Arom}), 6.08 (dd, 3J = 3.1 Hz, 4J = 1.9 Hz, 1H, H_{Arom}), 5.92 (dd, 3J = 3.1 Hz, 4J = 0.7 Hz, 1H, H_{Arom}), 5.09 (d, 3J = 39.7 Hz, 1H, $CHCF$), 3.00 (t, 3J = 7.2 Hz, 2H, CH_2CO), 2.90–2.84 (m, 2H, $C_{Arom}CH_2$), 1.66 (dt, 3J = 17.9, 7.4 Hz, 2H, $CFCH_2$), 1.13–0.91 (m, 4H, H_{Aliph}), 0.67 (t, 3J = 7.1 Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 195.0 (CO), 170.2 (d, 1J = 281.8 Hz, CF), 155.1 (C_{Arom}), 140.8 (C_{Arom}), 110.2 (C_{Arom}), 108.4 (d, 2J = 8.4 Hz, $CHCF$), 105.2 (C_{Arom}), 41.4 (d, 4J = 6.0 Hz, CH_2CO), 32.0 (d, 2J = 25.3 Hz, $CFCH_2$), 27.4 ($C_{Arom}CH_2$), 22.2 (C_{Aliph}), 21.7 (C_{Aliph}), 13.3 (CH_3).

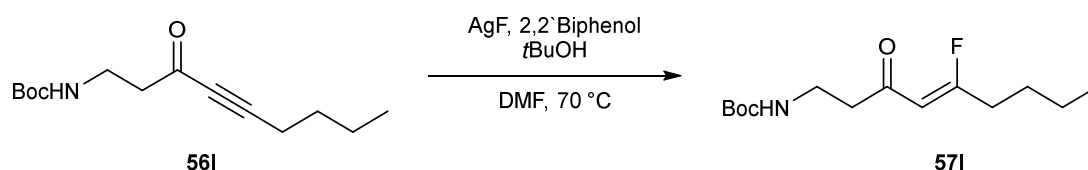
$^{19}\text{F-NMR}$: 283 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = –80.7 (CF).

Experimenteller Teil

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2960 (w), 2933 (w), 2872 (w), 1707 (w), 1666 (s), 1598 (w), 1508 (w), 1465 (w), 1431 (w), 1410 (w), 1368 (w), 1331 (w), 1297 (w), 1194 (m), 1147 (w), 1130 (w), 1094 (w), 1076 (w), 1010 (w), 988 (w), 967 (w), 924 (w), 904 (w), 885 (w), 842 (w), 800 (w), 727 (s), 599 (w), 553 (w), 522 (w), 441 (w).

HRMS: APCI(+); m/z calc. for C₁₃H₁₇FO₂H [M+H]⁺: 225.1285, found: 225.1283.

*t*Butyl (Z)-(5-fluoro-3-oxonon-4-en-1-yl)carbamate (**57I**)



Ynone 56I [M 253.34]	100 mg	0.40 mmol	1.00 eq
AgF [M 126.87]	150 mg	1.19 mmol	3.00 eq
2,2'-Biphenol [M 186.21]	33.0 mg	0.18 mmol	0.45 eq

*t*Butyl (Z)-(5-fluoro-3-oxonon-4-en-1-yl)carbamate (**57I**) was prepared following general procedure C using 100 mg ynone **56I** (0.40 mmol), 150 mg AgF (1.19 mmol) and 33.0 mg 2,2'-biphenol (0.18 mmol). The reaction mixture was stirred for 4 h at 70 °C. After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 10:1) 84.0 mg β -fluoroenone **57I** (0.31 mmol, 77%, *Z/E* = 9:1) could be obtained as colorless oil.

TLC: R_f = 0.65 (*n*pentane/ethyl acetate 2:1).

¹H-NMR: 300 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 5.01 (d, ³*J* = 39.2 Hz, 1H, CHCF), 4.98 (s, 1H, NH), 3.42–3.36 (m, 2H, NHCH₂), 2.61 (td, ³*J* = 5.8 Hz, ⁴*J* = 2.8 Hz, 2H, CH₂CO), 1.63 (dt, ³*J* = 17.0, 7.3 Hz, 2H, *H*_{Aliph}), 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.09–0.92 (m, 5H, *H*_{Aliph}), 0.67 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: 75 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 196.3 (CO), 170.7 (d, ¹*J* = 282.9 Hz, CF), 155.5 (OCONH), 108.5 (d, ²*J* = 8.3 Hz, CHCF), 78.2 (C(CH₃)₃), 43.3 (d, ⁴*J* = 5.6 Hz,

Experimenteller Teil

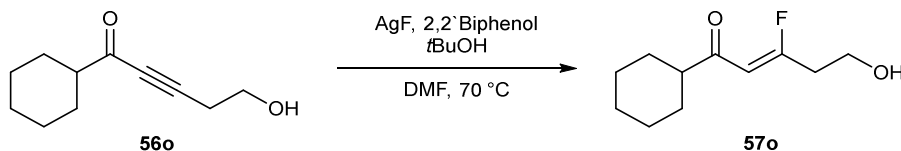
CH_2CO), 35.4 (NHCH₂), 32.0 (d, $^2J = 25.1$ Hz, CFCH₂), 28.1 (3C, C(CH₃)₃), 27.3 (d, $J = 1.5$ Hz, C_{Aliph}), 21.7 (C_{Aliph}), 13.3 (CH₃).

^{19}F -NMR: 283 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = -79.3 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3366 (w), 2962 (w), 2933 (w), 2873 (w), 1701 (w), 1665 (s), 1501 (m), 1455 (w), 1390 (w), 1366 (m), 1334 (w), 1272 (w), 1248 (m), 1166 (s), 1130 (w), 1096 (w), 1054 (w), 967 (w), 903 (w), 862 (w), 779 (w), 757 (w), 522 (w), 443 (w).

HRMS: APCI(+); m/z calc. for C₁₄H₂₄FNO₃H [M+H]⁺: 274.1813, found: 274.1815.

(Z)-1-cyclohexyl-3-fluoro-5-hydroxypent-2-en-1-one (**57o**)



Ynone 56o [M 180.25]	1.00 g	5.55 mmol	1.00 eq
AgF [M 126.87]	2.11 g	16.6 mmol	3.00 eq
2,2'-Biphenol [M 186.21]	465 mg	2.50 mmol	0.45 eq

(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-6-hydroxyhex-3-en-2-one (**57o**) was prepared following general procedure C using 1.00 g ynone **56o** (5.55 mmol), 2.11 g AgF (16.6 mmol) and 465 mg 2,2'-biphenol (2.50 mmol). The reaction mixture was stirred for 2 h at 70 °C. After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 2:1) 493 mg β -fluoroenone **57o** (2.47 mmol, 44%, *Z/E* > 95:1) could be obtained as colorless oil. The product hydrolyses very fast.

TLC: $R_f = 0.17$ (*n*pentane/diethyl ether 1:1).

^1H -NMR: 300 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 5.25 (d, $^3J = 38.7$ Hz, 1H, CHCF), 3.31–3.28 (m, 2H, CH₂OH), 2.51 (tt, $^3J = 11.3$ Hz, $^4J = 3.2$ Hz, 1H, CHCO), 1.97–1.81 (m, 4H, H_{Cy} , CFCH₂), 1.69–1.58 (m, 2H, H_{Cy}), 1.51–1.35 (m, 4H, H_{Cy}), 1.21–1.02 (m, 3H, H_{Cy}).

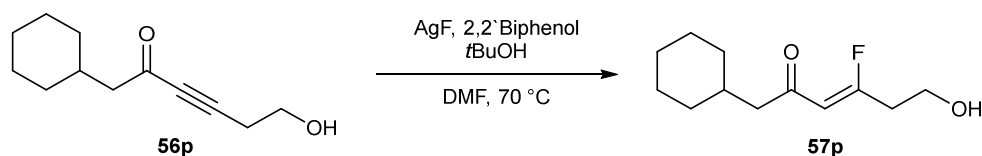
Experimenteller Teil

^{13}C -NMR: 75 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 200.1 (CO), 166.8 (d, $^1J = 282.7$ Hz, CF), 108.9 (d, $^2J = 6.7$ Hz, CHCF), 58.4 (d, $^4J = 1.5$ Hz, CH_2OH), 50.7 (d, $^4J = 3.7$ Hz, CHCO), 36.4 (d, $^2J = 24.8$ Hz, CFCH_2), 29.0 (2C, C_{Cy}), 26.3 (C_{Cy}), 26.1 (2C, C_{Cy}).

^{19}F -NMR: 283 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = -83.9 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2929 (m), 2855 (w), 1668 (s), 1599 (s), 1450 (w), 1402 (w), 1350 (m), 1326 (w), 1293 (w), 1239 (w), 1194 (w), 1159 (w), 1132 (w), 1071 (w), 1036 (w), 983 (m), 919 (w), 896 (w), 870 (w), 845 (w), 820 (w), 788 (w), 524 (w).

(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-6-hydroxyhex-3-en-2-one (57p)



Ynone 56p [M 194.27]	100 mg	0.52 mmol	1.00 eq
AgF [M 126.87]	196 mg	1.55 mmol	3.00 eq
2,2'-Biphenol [M 186.21]	43.0 mg	0.23 mmol	0.45 eq

(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-6-hydroxyhex-3-en-2-one (**57p**) was prepared following general procedure C using 100 mg ynone **56p** (0.52 mmol), 196 mg AgF (1.55 mmol) and 43.0 mg 2,2'-biphenol (0.23 mmol). The reaction mixture was stirred for 5 h at 60 °C. After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 4:1) 73.0 mg β -fluoroenone **57p** (0.34 mmol, 66%, *Z/E* > 95:1) could be obtained as colorless oil. The product hydrolyses very fast.

TLC: $R_f = 0.15$ (*n*pentane/ethyl acetate 2:1).

^1H -NMR: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 5.26 (d, $^3J = 39.3$ Hz, 1H, CHCF), 3.29 (t, $^3J = 5.5$ Hz, 2H, CH_2OH), 2.44 (dd, $^3J = 6.7$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, 2H, CH_2CO), 2.04–1.85 (m, 3H, H_{Cy} , CFCH_2), 1.77–1.72 (m, 2H, H_{Cy}), 1.65–1.52 (m, 3H, H_{Cy}), 1.32–1.03 (m, 3H, H_{Cy}), 0.95–0.80 (m, 2H, H_{Cy}).

Experimenteller Teil

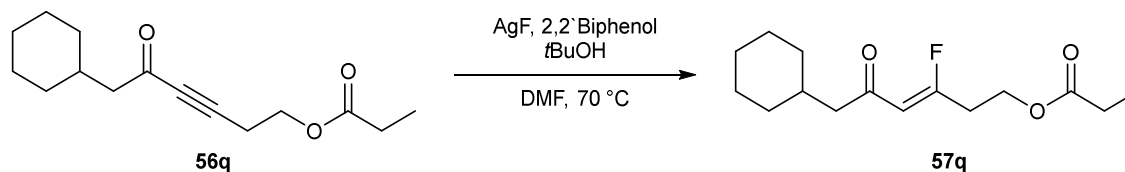
^{13}C -NMR: 75 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 197.3 (d, $^3J = 1.8$ Hz, CO), 167.6 (d, $^1J = 281.7$ Hz, CF), 110.6 (d, $^2J = 7.3$ Hz, CHCF), 58.3 (CH_2OH), 51.3 (d, $^4J = 4.7$ Hz, CH_2CO), 36.4 (d, $^2J = 25.1$ Hz, CFCH_2), 34.1 (C_{Cy}), 33.6 (2C, C_{Cy}), 26.7 (C_{Cy}), 26.5 (2C, C_{Cy}).

^{19}F -NMR: 283 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = -82.6 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3429 (w), 2922 (s), 2850 (w), 1699 (w), 1666 (s), 1638 (w), 1448 (m), 1403 (w), 1376 (w), 1358 (w), 1327 (w), 1288 (w), 1219 (w), 1189 (m), 1050 (s), 961 (w), 936 (w), 893 (w), 874 (w), 856 (m), 819 (w), 541 (w), 519 (w), 432 (w).

HRMS: APCI(+); m/z calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{FO}_2\text{H}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 215.1442, found: 215.1442.

(Z)-6-Cyclohexyl-3-fluoro-5-oxohex-3-en-1-yl propionate (**57q**)



Ynone 56q [M 250.34]	100 mg	0.40 mmol	1.00 eq
AgF [M 126.87]	152 mg	1.20 mmol	3.00 eq
2,2'-Biphenol [M 186.21]	33.0 mg	0.18 mmol	0.45 eq

(Z)-6-Cyclohexyl-3-fluoro-5-oxohex-3-en-1-yl propionate (**57q**) was prepared following general procedure C using 100 mg ynone **56q** (0.40 mmol), 152 mg AgF (1.20 mmol) and 33.0 mg 2,2'-biphenol (0.18 mmol). The reaction mixture was stirred for 4 h at 70 °C. After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 15:1) 55.0 mg β -fluoroenone **57q** (0.20 mmol, 51%, $Z/E = 12:1$) could be obtained as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.40$ (*n*pentane/ethyl acetate 5:1).

^1H -NMR: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 5.13 (d, $^3J = 39.2$ Hz, 1H, CHCF), 3.85 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2OCO), 2.45 (dd, $^3J = 6.7$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, 2H, CH_2CO), 1.99–

Experimenteller Teil

1.85 (m, 5H, H_{Cy} , $CFCH_2$, $OCOCH_2$), 1.76–1.71 (m, 2H, H_{Cy}), 1.64–1.52 (m, 3H, H_{Cy}), 1.30–1.03 (m, 3H, H_{Cy}), 0.93–0.81 (m, 5H, CH_3 , H_{Cy}).

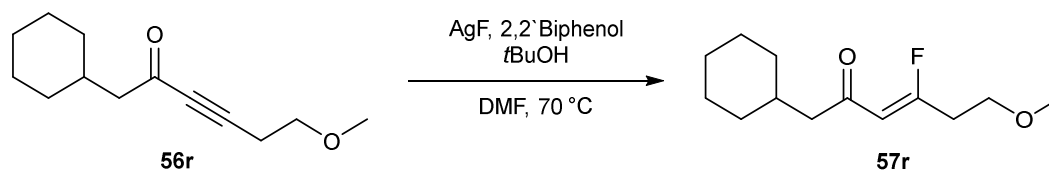
^{13}C -NMR: 75 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 196.3 (d, $^3J = 2.6$ Hz, CO), 173.3 (OCO), 165.9 (d, $^1J = 280.5$ Hz, CF), 110.9 (d, $^2J = 7.7$ Hz, $CHCF$), 59.4 (d, $^4J = 2.4$ Hz, CH_2OCO), 51.3 (d, $^4J = 4.8$ Hz, CH_2CO), 34.1 (C_{Cy}), 33.6 (2C, C_{Cy}), 32.6 (d, $^2J = 26.4$, $CFCH_2$), 27.4 ($OCOCH_2$), 26.7 (C_{Cy}), 26.6 (2C, C_{Cy}), 9.2 (CH_3).

^{19}F -NMR: 283 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = –84.2 (CF) ppm.

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2923 (m), 2851 (w), 1739 (m), 1706 (w), 1669 (s), 1449 (w), 1424 (w), 1378 (w), 1349 (w), 1274 (w), 1172 (s), 1117 (w), 1083 (m), 1024 (w), 980 (w), 936 (w), 879 (w), 862 (w), 810 (w), 575 (w), 541 (w), 517 (w).

HRMS: APCI(+); m/z calc. for $C_{15}H_{23}FO_3H$ $[M+H]^+$: 271.1704, found: 271.1705.

(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-6-methoxyhex-3-en-2-one (**57r**)



Ynone 56r [M 208.30]	100 mg	0.48 mmol	1.00 eq
AgF [M 126.87]	183 mg	1.44 mmol	3.00 eq
2,2'-Biphenol [M 186.21]	40.0 mg	0.22 mmol	0.45 eq

(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-6-methoxyhex-3-en-2-one (**57r**) was prepared following general procedureC using 100 mg ynone **56r** (0.48 mmol), 183 mg AgF (1.44 mmol) and 40.0 mg 2,2'-biphenol (0.22 mmol). The reaction mixture was stirred for 2 h at 70 °C. After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 15:1) 73.0 mg β -fluoroenone **57r** (0.32 mmol, 67%, *Z/E* = 9:1) could be obtained as colorless oil.

TLC: R_f = 0.35 (*n*pentane/ethyl acetate 5:1).

Experimenteller Teil

¹H-NMR: 300 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 5.26 (d, 3J = 39.6 Hz, 1H, CHCF), 3.04 (t, 3J = 6.2 Hz, 2H, CH₂OCH₃), 2.93 (s, 3H, OCH₃), 2.46 (dd, 3J = 6.7 Hz, 4J = 2.1 Hz, 2H, CH₂CO), 2.05–1.91 (m, 3H, H_{Cy}, CFCH₂), 1.77–1.71 (m, 2H, H_{Cy}), 1.65–1.53 (m, 3H, H_{Cy}), 1.31–1.01 (m, 3H, H_{Cy}), 0.97–0.79 (m, 2H, H_{Cy}).

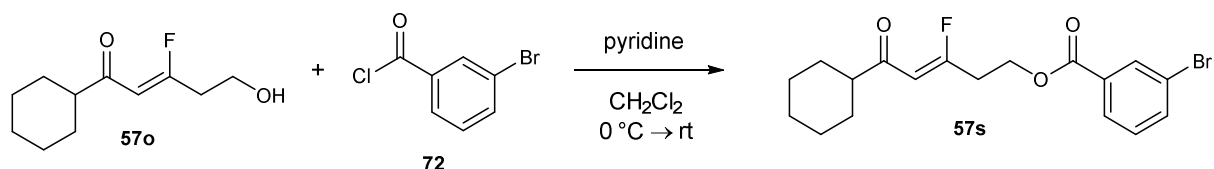
¹³C-NMR: 75 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 196.4 (d, 3J = 2.6 Hz, CO), 167.1 (d, 1J = 283.5 Hz, CF), 110.6 (d, 2J = 7.6 Hz, CHCF), 67.9 (d, 4J = 2.4 Hz, CH₂OCH₃), 58.3 (OCH₃), 51.3 (d, 4J = 4.8 Hz, CH₂CO), 34.0 (C_{Cy}), 33.6 (2C, C_{Cy}), 33.6 (d, 2J = 26.0 Hz, CFCH₂), 26.7 (C_{Cy}), 26.6 (2C, C_{Cy}).

¹⁹F-NMR: 283 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = –83.3 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{–1}) = 2922 (s), 2851 (w), 1705 (w), 1668 (s), 1448 (w), 1376 (w), 1358 (w), 1326 (w), 1287 (w), 1254 (w), 1217 (w), 1188 (m), 1115 (s), 1063 (w), 1004 (w), 967 (w), 936 (w), 881 (w), 863 (w), 818 (w), 542 (w), 518 (w), 431 (w).

HRMS: APCI(+); m/z calc. for C₁₃H₂₁FO₂H [M+H]⁺: 229.1598, found: 229.1599.

(Z)-5-Cyclohexyl-3-fluoro-5-oxopent-3-en-1-yl 3-bromobenzoate (**57s**)



Alcohol 57o [M 200.25]	85.0 mg	0.42 mmol	1.00 eq
3-Bromobenzoyl chloride (72) [M 219.46, ρ = 1.66]	78.0 μ L	0.59 mmol	1.40 eq
Pyridine [M 79.10, ρ = 0.98]	51.0 μ L	0.64 mmol	1.50 eq

85.0 mg Alcohol **57o** (0.42 mmol, 1.00 eq) were dissolved in CH₂Cl₂ (3.00 mL) and cooled to 0 °C. 78.0 μ L 3-bromobenzoyl chloride (**72**) (0.59 mmol, 1.40 eq) and 51.0 μ L pyridine (0.64 mmol, 1.50 eq) were added and the reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred for 16 h. It was quenched with H₂O (2 mL) and the aqueous layer was extracted with diethyl

Experimenteller Teil

ether (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/diethyl ether 20:1) providing 107 mg of the desired ester **57s** (0.28 mmol, 66%) as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.27$ (*n*-pentane/diethyl ether 10:1).

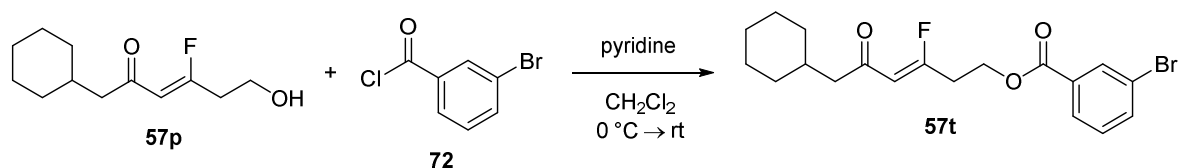
^1H -NMR: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 8.24 (s, 1H, H_{Arom}), 7.82 (d, $^3J = 7.82$ Hz, 1H, H_{Arom}), 7.27–7.19 (m, 1H, H_{Arom}), 7.82 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, H_{Arom}), 5.11 (d, $^3J = 38.3$ Hz, 1H, CHCF), 3.98 (t, $^3J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2OCO), 2.47 (tt, $^3J = 11.2$ Hz, $^4J = 3.4$ Hz, 2H, CHCO), 1.93 (dt, $^3J = 17.5$ Hz, 6.3 Hz, 1H, CFCH_2), 1.83–1.78 (m, 2H, H_{Cy}), 1.67–1.58 (m, 2H, H_{Cy}), 1.51–1.32 (m, 3H, H_{Cy}), 1.22–1.00 (m, 3H, H_{Cy}).

^{13}C -NMR: 75 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 199.4 (CO), 164.9 (d, $^1J = 282.0$ Hz, CF), 164.5 (CO_2), 136.2 (C_{Arom}), 132.8 (C_{Arom}), 132.3 (C_{Arom}), 130.2 (C_{Arom}), 127.9 (C_{Arom}), 122.9 (C_{Arom}), 109.1 (d, $^2J = 6.7$ Hz, CHCF), 60.5 (CH_2OCO), 50.7 (d, $^4J = 3.4$ Hz, CHCO), 32.5 (d, $^2J = 26.3$ Hz, CFCH_2), 28.9 (2C, C_{Cy}), 26.3 (C_{Cy}), 26.1 (2C, C_{Cy}).

^{19}F -NMR: 283 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = –85.4 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2929 (m), 2854 (w), 1725 (s), 1700 (w), 1667 (w), 1635 (m), 1570 (w), 1471 (w), 1449 (w), 1422 (w), 1381 (w), 1286 (w), 1252 (s), 1168 (w), 1122 (m), 1082 (w), 1066 (w), 1003 (w), 932 (w), 894 (w), 847 (w), 803 (w), 747 (s), 719 (w), 673 (w), 652 (w), 486 (w).

HRMS: EI(+); m/z calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrFO}_3$ $[\text{M}]^+$: 382.0580, found: 382.0570.

(Z)-6-Cyclohexyl-3-fluoro-5-oxohex-3-en-1-yl 3-bromobenzoate (57t)

Alcohol 57p [M 214.28]	100 mg	0.47 mmol	1.00 eq
3-Bromobenzoyl chloride (72) [M 219.46, $\rho = 1.66$]	65.0 μ L	0.49 mmol	1.05 eq
Pyridine [M 79.10, $\rho = 0.98$]	41.0 μ L	0.51 mmol	1.10 eq

100 mg Alcohol **57p** (0.47 mmol, 1.00 eq) were dissolved in CH_2Cl_2 (3.00 mL) and cooled to 0 °C. 65.0 μ L 3-Bromobenzoyl chloride (**72**) (0.49 mmol, 1.05 eq) and 41 μ L pyridine (0.51 mmol, 1.10 eq) were added and the reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred for 16 h. It was quenched with H_2O (2 mL) and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 20mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*pentane/diethyl ether 2:1) providing 131 mg of the desired ester **57t** (0.33 mmol, 71%) as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.71$ (*n*pentane/diethyl ether 1:2).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 8.24 (t, $^4J = 1.7$ Hz, 1H, H_{Arom}), 7.83–7.80 (m, 1H, H_{Arom}), 7.23–7.19 (m, 1H, H_{Arom}), 6.64 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, H_{Arom}), 5.12 (d, $^3J = 39.0$ Hz, 1H, CHCF), 3.97 (t, $^3J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2OCO), 2.42 (dd, $^3J = 6.7$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, 2H, CHCO), 1.97–1.87 (m, 3H, CFCH_2 , H_{Cy}), 1.74–1.69 (m, 2H, H_{Cy}), 1.63–1.52 (m, 3H, H_{Cy}), 1.27–1.02 (m, 3H, H_{Cy}), 0.93–0.80 (m, 2H, H_{Cy}).

$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 196.2 (CO), 165.4 (d, $^1J = 280.6$ Hz, CF), 164.5 (CO_2), 136.2 (C_{Arom}), 132.9 (C_{Arom}), 132.2 (C_{Arom}), 130.2 (C_{Arom}), 128.3 (C_{Arom}), 122.9 (C_{Arom}), 110.9 (d, $^2J = 7.5$ Hz, CHCF), 60.5 (CH_2OCO), 51.3 (d, $^4J = 4.6$ Hz, CH_2CO), 34.2 (C_{Cy}), 33.5 (2C, C_{Cy}), 32.4 (d, $^2J = 26.4$ Hz, CFCH_2), 26.6 (C_{Cy}), 26.5 (2C, C_{Cy}).

$^{19}\text{F-NMR}$: 283 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = –84.5 (CF).

Experimenteller Teil

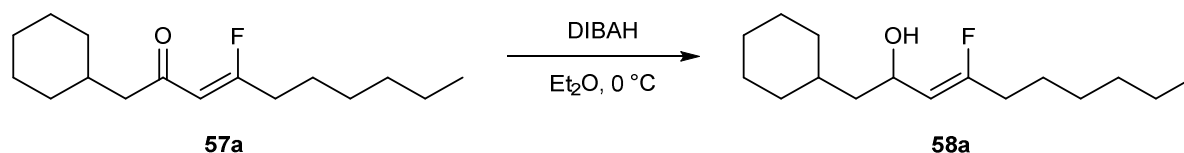
FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2922 (m), 2850 (w), 1794 (w), 1724 (s), 1669 (m), 1593 (w), 1570 (w), 1471 (w), 1448 (w), 1422 (w), 1378 (w), 1329 (w), 1281 (w), 1250 (s), 1196 (m), 1120 (m), 1082 (w), 1066 (w), 1039 (w), 993 (m), 894 (w), 863 (w), 808 (w), 745 (s), 719 (w), 670 (m), 651 (w), 617 (w), 515 (w), 482 (w), 423 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calc. for C₁₉H₂₂BrFO₃Na [M+Na]⁺: 419.0629, found: 419.0640.

Preparation of Allylic Alcohols 58

(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-ol (58a)

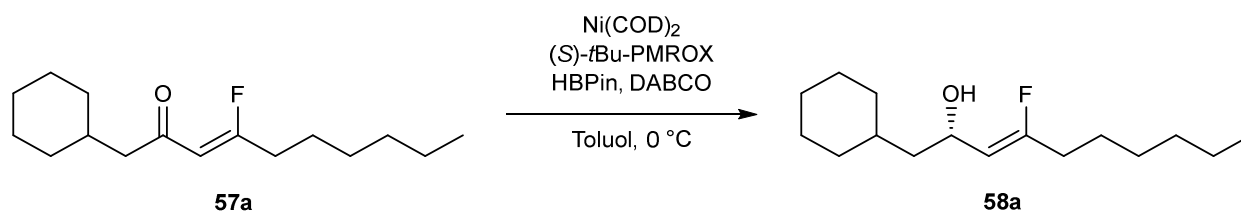
Racemic



β -Fluoroenone 57a [M 254.39]	146 mg	0.57 mmol	1.00 eq
DIBAH [1.2 M in cyclohexane]	0.48 mL	0.57 mmol	1.00 eq

Racemic (Z)-1-cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-ol (**58a**) was prepared following general procedure D using 146 mg β -fluoroenone **57a** (0.57 mmol) and 0.48 mL DIBAH (1.2 M, 0.57 mmol). After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 20:1) 120 mg allylic alcohol **58a** (0.47 mmol, 82%) could be obtained as colorless oil.

Asymmetric



β -Fluoroenone 57a [M 254.39]	100 mg	0.39 mmol	1.00 eq
Ni(COD) ₂ [M 275.06]	4.40 mg	16.0 μ mol	0.04 eq
(S)- <i>t</i> Bu-Pmrox [M 205.26]	8.10 mg	39.0 μ mol	0.10 eq
HBPIn [M 127.98, ρ = 0.88]	68.4 μ L	0.47 mmol	1.20 eq
DABCO [M 112.17]	66.1 mg	0.59 mmol	1.50 eq

Experimenteller Teil

Scalemic (*S,Z*)-1-cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-ol (**58a**) was prepared following general procedure E using 100 mg β -fluoroenone **57a** (0.39 mmol), 4.40 mg Ni(COD)₂ (16.0 μ mol), 8.10 mg (*S*)-*t*Bu-Pmrox (39.0 μ mol), 68.4 μ L HBPIn (0.47 mmol) and 66.1 mg DABCO (0.59 mmol). The reaction mixture was stirred for 5.5 h at 0 °C. After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 20:1) 71.2 mg allylic alcohol **58a** (0.28 mmol, 71%, *ee* = 97%) could be obtained as yellow oil.

TLC: R_f = 0.20 (*n*pentane/ethyl acetate 20:1).

¹H-NMR: 500 MHz, Et₂O-*d*₁₀; δ (ppm) = 4.62–4.51 (m, 2H, *H*COH, *CH*CF), 3.24 (s 1H, *OH*), 2.18–2.07 (m, 2H, *CFCH*₂), 1.81–1.62 (m, 5H, *H*_{Cy}), 1.52–1.40 (m, 4H, *CHCH*₂, *CHCH*₂, *H*_{Aliph}), 1.38–1.13 (m, 10H, *CHCH*₂, *H*_{Cy}, *H*_{Aliph}), 0.95–0.87 (m, 5H, *H*_{Cy}, *CH*₃).

¹³C-NMR: 500 MHz, Et₂O-*d*₁₀; δ (ppm) = 159.6 (d, ¹*J* = 254.7 Hz, CF), 112.1 (d, ²*J* = 13.6 Hz, *CH*CF), 62.6 (d, ³*J* = 5.5 Hz, *COH*), 46.5 (*CH*₂*COH*), 35.1 (*CHCH*₂), 34.8 (*C*_{Cy}), 34.2 (*C*_{Cy}), 32.7 (d, ²*J* = 27.9 Hz, 1C, *CFCH*₂), 32.5 (*C*_{Aliph}), 29.5 (*C*_{Aliph}), 27.5 (*C*_{Cy}), 27.3 (*C*_{Cy}), 27.2 (*C*_{Cy}), 27.0 (d, ³*J* = 1.0 Hz, 1C, *C*_{Aliph}), 23.4 (*C*_{Aliph}), 14.3 (*CH*₃).

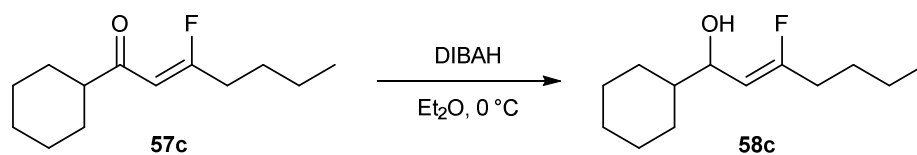
¹⁹F-NMR: 283 MHz, Et₂O-*d*₁₀; δ (ppm) = –109.0 (*CF*).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{–1}) = 3335 (w), 2921 (s), 2852 (m), 1705 (m), 1448 (m), 1377 (w), 1324 (w), 1277 (w), 1206 (w), 1181 (w), 1154 (w), 1132 (w), 1082 (w), 1060 (w), 1018 (m), 983 (w), 866 (m), 821 (w), 726 (w), 594 (w), 483 (w), 426 (w).

HRMS: APCI(+); *m/z* calc. for C₁₆H₂₉O [M-F]⁺: 237.2213, found: 237.2213.

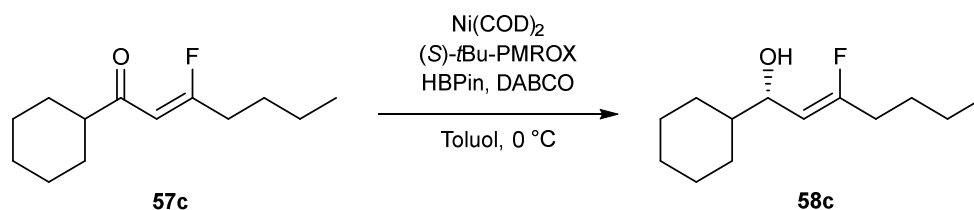
s.r.: [α]₅₈₉ = –23 (c=0.5; ethyl acetate).

GC: Method B; enantiomers A & B: *t*_R(A) = 96.17 min, *t*_R(B) = 97.41 min.

(Z)-1-Cyclohexyl-3-fluorohept-2-en-1-ol (58c)**Racemic**

β -Fluoroenone 57c [M 212.31]	40.0 mg	0.19 mmol	1.00 eq
DIBAH [1.2 M in cyclohexane]	0.17 mL	0.20 mmol	1.05 eq

Racemic (Z)-1-cyclohexyl-3-fluorohept-2-en-1-ol (**58c**) was prepared following general procedure D using 40.0 mg β -fluoroenone **57c** (0.19 mmol) and 0.17 mL DIBAH (1.2 M, 0.20 mmol). After flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 20:1) 35.4 mg allylic alcohol **58c** (0.17 mmol, 88%) could be obtained as yellow oil.

Asymmetric

β -Fluoroenone 57c [M 212.31]	100 mg	0.47 mmol	1.00 eq
$\text{Ni}(\text{COD})_2$ [M 275.06]	5.20 mg	18.8 μmol	0.04 eq
(S)- <i>t</i> Bu-Pmrox [M 205.26]	9.70 mg	47.1 μmol	0.10 eq
HBPIn [M 127.98, $\rho = 0.88$]	0.11 mL	0.75 mmol	1.60 eq
DABCO [M 112.17]	0.11 g	0.94 mmol	2.00 eq

Scalemic (S,Z)-1-cyclohexyl-3-fluorohept-2-en-1-ol (**58c**) was prepared following general procedure E using 100 mg β -fluoroenone **57c** (0.47 mmol), 5.20 mg $\text{Ni}(\text{COD})_2$ (18.8 μmol), 9.70 mg (S)-*t*Bu-Pmrox (47.1 μmol), 0.11 mL HBPIn (0.75 mmol) and 0.11 g DABCO (0.94 mmol). The reaction mixture was stirred for 26.5 h at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After flash chromatography

Experimenteller Teil

(*n*pentane/ethyl acetate 40:1) 51.5 mg allylic alcohol **58c** (0.24 mmol, 51%, *ee* > 99%) could be obtained as yellow oil.

TLC: R_f = 0.34 (*n*pentane/ethyl acetate 10:1).

¹H-NMR: 500 MHz, Et₂O-*d*₁₀; δ (ppm) = 4.56 (dd, 3J = 37.6, 9.0 Hz, 1H, *CHCF*), 4.22–4.18 (m, 1H, *HCOH*), 3.24 (d, 3J = 3.8 Hz, 1H, *OH*), 2.18–2.11 (m, 2H, *CFCH*₂), 1.97–1.93 (m, 1H, *H_{Cy}*), 1.75–1.62 (m, 4H, *H_{Cy}*), 1.51–1.45 (m, 2H, *H_{Aliph}*), 1.41–1.33 (m, 2H, *H_{Aliph}*), 1.31–1.10 (m, 3H, *CHCOH*, *H_{Cy}*), 1.02–0.90 (m, 5H, *H_{Cy}*, *CH*₃).

¹³C-NMR: 500 MHz, Et₂O-*d*₁₀; δ (ppm) = 160.3 (d, 1J = 254.6 Hz, *CF*), 110.0 (d, 2J = 13.3 Hz, *CHCF*), 69.2 (d, 3J = 4.6 Hz, *COH*), 45.2 (*CHCOH*), 32.5 (d, 2J = 28.1 Hz, *CFCH*₂), 29.7 (*C_{Cy}*), 29.4 (*C_{Cy}*), 29.3 (*C_{Aliph}*), 27.6 (*C_{Cy}*), 27.1 (*C_{Cy}*), 27.0 (*C_{Cy}*), 22.8 (*C_{Aliph}*), 14.0 (*CH*₃).

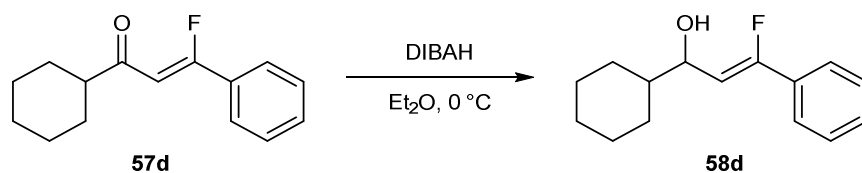
¹⁹F-NMR: 283 MHz, Et₂O-*d*₁₀; δ (ppm) = –108.0 (*CF*).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{–1}) = 3347 (w), 2924 (s), 2853 (m), 1704 (m), 1662 (w), 1450 (m), 1380 (w), 1332 (w), 1312 (w), 1263 (w), 1184 (w), 1158 (w), 1122 (w), 1082 (w), 1005 (s), 950 (w), 892 (m), 865 (w), 832 (m), 792 (w), 746 (w), 585 (w), 515 (w), 487 (w).

HRMS: APCI(+); *m/z* calc. for C₁₃H₂₃O [M-F]⁺: 195.1743, found: 195.1744.

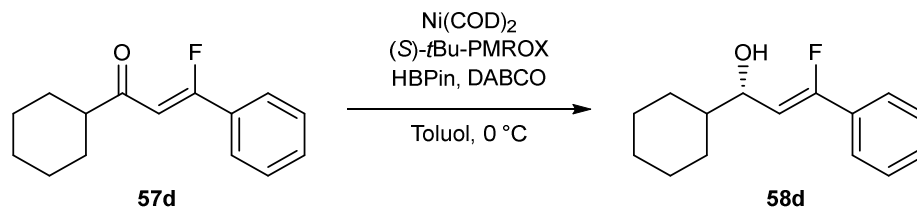
s.r.: $[\alpha]_{589} = -45$ (c = 0.6; CHCl₃).

GC: Method A; enantiomers A & B: *t_R*(A) = 54.73 min, *t_R*(B) = 57.55 min.

(Z)-1-Cyclohexyl-3-fluoro-3-phenylprop-2-en-1-ol (58d)**Racemic**

β -Fluoroenone 57d [M 232.30]	150 mg	0.65 mmol	1.00 eq
DIBAH [1.2 M in cyclohexane]	0.57 mL	0.68 mmol	1.05 eq

Racemic (Z)-1-cyclohexyl-3-fluoro-3-phenylprop-2-en-1-ol (**58d**) was prepared following general procedure D using 150 mg β -fluoroenone **57d** (0.65 mmol) and 0.57 mL DIBAH (1.2 M, 0.68 mmol). After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 20:1) 130 mg allylic alcohol **58d** (0.58 mmol, 89%) could be obtained as yellow solid.

Asymmetric

β -Fluoroenone 57d [M 232.30]	200 mg	0.86 mmol	1.00 eq
Ni(COD) ₂ [M 275.06]	9.40 mg	34.0 μ mol	0.04 eq
(S)- <i>t</i> Bu-Pmrox [M 205.26]	17.6 mg	85.7 μ mol	0.10 eq
HBPIn [M 127.98, ρ = 0.88]	0.15 mL	1.03 mmol	1.20 eq
DABCO [M 112.17]	0.14 g	1.29 mmol	1.50 eq

Salemic (S,Z)-1-cyclohexyl-3-fluoro-3-phenylprop-2-en-1-ol (**58d**) was prepared following general procedure E using 200 mg β -fluoroenone **57d** (0.86 mmol), 9.40 mg Ni(COD)₂ (34.0 μ mol), 17.6 mg (S)-*t*Bu-Pmrox (85.7 μ mol), 0.15 mL HBPIn (1.03 mmol) and 0.14 g

Experimenteller Teil

DABCO (1.29 mmol). The reaction mixture was stirred for 23.5 h at 0 °C. After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 20:1) the product could be obtained as yellow solid as a mixture of desired allylic alcohol **58d** (23.9 mg, 0.10 mmol, 12%) and defluorinated allylic alcohol (40%).^[C]

TLC: R_f = 0.35 (*n*pentane/ethyl acetate 10:1).

¹H-NMR: 500 MHz, Et₂O-*d*₁₀; δ (ppm) = 7.51–7.49 (m, 2H, H_{Ar}), 7.33–7.25 (m, 3H, H_{Ar}), 5.46 (dd, 3J = 37.6, 9.0 Hz, 1H, $CHCF$), 4.44–4.40 (m, 1H, H_{COH}), 3.55 (d, 3J = 3.7 Hz, 1H, OH), 2.05–2.01 (m, 1H, H_{Cy}), 1.78–1.72 (m, 3H, H_{Cy}), 1.67–1.63 (m, 1H, H_{Cy}), 1.46–1.39 (m, 1H, $CHCOH$), 1.30–1.13 (m, 3H, H_{Cy}), 1.11–1.03 (m, 2H, H_{Cy}).

¹³C-NMR: 500 MHz, Et₂O-*d*₁₀; δ (ppm) = 157.3 (d, 1J = 246.8 Hz, CF), 133.5 (d, 2J = 29.5 Hz, CFC_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 124.9 (C_{Ar}), 124.9 (C_{Ar}), 110.5 (d, 2J = 15.1 Hz, 1C, $CHCF$), 69.7 (d, 3J = 4.4 Hz, COH), 45.4 ($CHCOH$), 29.8 (C_{Cy}), 29.6 (C_{Cy}), 27.6 (C_{Cy}), 27.2 (C_{Cy}), 27.0 (C_{Cy}).

¹⁹F-NMR: 283 MHz, Et₂O-*d*₁₀; δ (ppm) = –120.3 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{–1}) = 3412 (w), 3064 (w), 2917 (s), 2850 (m), 2665 (w), 1765 (w), 1677 (m), 1633 (w), 1603 (w), 1578 (w), 1493 (w), 1446 (m), 1402 (w), 1354 (w), 1323 (w), 1279 (m), 1245 (w), 1207 (w), 1185 (w), 1139 (w), 1102 (w), 1079 (m), 1051 (w), 1031 (w), 1005 (s), 985 (w), 946 (w), 916 (w), 890 (m), 831 (w), 815 (m), 788 (w), 759 (s), 686 (s), 650 (w), 626 (m), 559 (w), 506 (w), 482 (w).

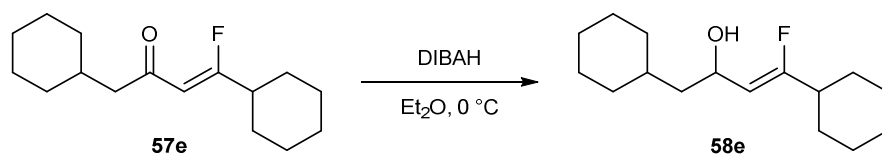
HRMS: FD(+); m/z calc. for C₁₅H₁₉O [M]⁺: 234.14199, found: 234.14173.

m.p.: 63 °C.

GC: Method A; enantiomers A & B: $t_R(A)$ = 134.76 min, $t_R(B)$ = 136.99 min.

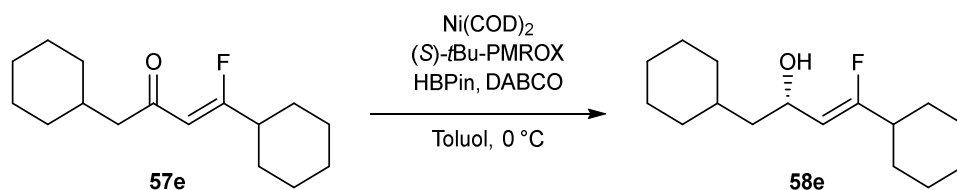
Annotation: Enantiomeric excess of scalemic allylic alcohol could not be measured via GC.

[C] Experimental work was done by Christoph Middel

(Z)-1,4-Dicyclohexyl-4-fluorobut-3-en-2-ol (58e)**Racemic**

β -Fluoroenone 57e [M 252.37]	100 mg	0.40 mmol	1.00 eq
DIBAH [1.2 M in cyclohexane]	0.35 mL	0.42 mmol	1.05 eq

Racemic (Z)-1,4-dicyclohexyl-4-fluorobut-3-en-2-ol (**58e**) was prepared following general procedure D using 100 mg β -fluoroenone **57e** (0.40 mmol) and 0.35 mL DIBAH (1.2 M, 0.42 mmol). After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 20:1) 92.7 mg allylic alcohol **58e** (0.36 mmol, 92%) could be obtained as yellow solid.

Asymmetric

β -Fluoroenone 57e [M 252.37]	100 mg	0.40 mmol	1.00 eq
$\text{Ni}(\text{COD})_2$ [M 275.06]	5.50 mg	20.0 μmol	0.05 eq
(<i>S</i>)- <i>t</i> Bu-Pmrox [M 205.26]	8.30 mg	40.0 μmol	0.10 eq
HBPIn [M 127.98, $\rho = 0.88$]	87.8 μL	0.61 mmol	1.50 eq
DABCO [M 112.17]	69.7 mg	0.61 mmol	1.50 eq

Scaledemic (*S,Z*)-1,4-dicyclohexyl-4-fluorobut-3-en-2-ol (**58e**) was prepared following general procedure E using 100 mg β -fluoroenone **57e** (0.40 mmol), 5.50 mg $\text{Ni}(\text{COD})_2$ (0.02 mmol), 8.30 mg (*S*)-*t*Bu-Pmrox (0.04 mmol), 87.8 μL HBPIn (0.61 mmol) and 69.7 mg DABCO (0.61 mmol). The reaction mixture was stirred for 4.5 h at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After flash chromatography

Experimenteller Teil

(*n*pentane/ethyl acetate 40:1) 74.0 mg allylic alcohol **58c** (0.29 mmol, 52%, *ee* = 99%) could be obtained as yellow solid.

TLC: R_f = 0.36 (*n*pentane/ethyl acetate 10:1).

¹H-NMR: 300 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 4.62–4.57 (m, 1H, *H*COH), 4.52 (ddd, ³*J* = 37.9, 8.8 Hz, ⁴*J* = 0.7 Hz, 1H, *CH*CF), 3.25 (d, ³*J* = 3.7 Hz, 1H, OH), 2.09–2.00 (m, 1H, CFCH), 1.88–1.61 (m, 9H, *H*_{Cy}), 1.49–1.40 (m, 2H, *CH*_{Cy}*CH*₂, *CH*_{Cy}*CH*₂), 1.33–1.12 (m, 8H, *CHCH*₂, *H*_{Cy}), 0.95–0.86 (m, 2H, *H*_{Cy}).

¹³C-NMR: 75 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 163.5 (d, ¹*J* = 255.9 Hz, CF), 110.0 (d, ²*J* = 13.7 Hz, *CH*CF), 62.5 (d, ³*J* = 6.1 Hz, *H*COH), 46.5 (*CH*₂COH), 41.4 (d, ²*J* = 26.1 Hz, CF*C*_{Cy}), 35.1 (*CHCH*₂), 34.8 (*C*_{Cy}), 34.1 (*C*_{Cy}), 30.8–30.8 (m, 2C, *C*_{Cy}), 27.5 (*C*_{Cy}), 27.3 (*C*_{Cy}), 27.2 (*C*_{Cy}), 26.9 (*C*_{Cy}), 26.7 (2C, *C*_{Cy}).

¹⁹F-NMR: 283 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = –111.2 (CF).

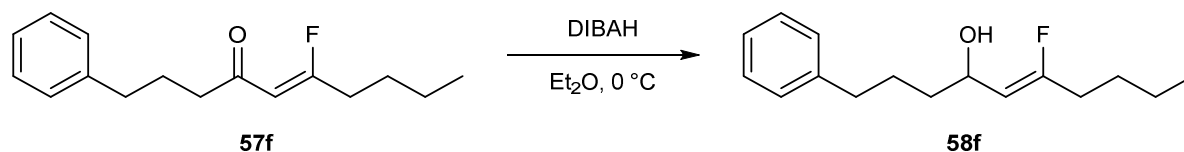
FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{–1}) = 3251 (w), 2919 (s), 2850 (m), 2668 (w), 1700 (m), 1448 (m), 1359 (w), 1332 (w), 1312 (w), 1273 (w), 1205 (w), 1177 (w), 1158 (w), 1126 (w), 1080 (w), 1051 (w), 1015 (s), 981 (w), 965 (w), 921 (w), 885 (m), 842 (w), 824 (w), 788 (w), 683 (w), 603 (w), 578 (w), 517 (w), 480 (w).

HRMS: APCI(+); *m/z* calc. for C₁₆H₂₇O [M-F]⁺: 235.2056, found: 235.2056.

m.p.: 34 °C.

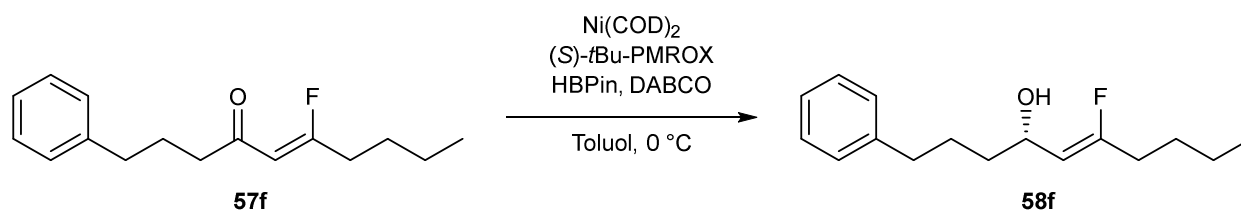
s.r. $[\alpha]_{589} = -21$ (c=0.5; ethyl acetate).

GC: Method A; enantiomers A & B: *t_R*(A) = 130.08 min, *t_R*(B) = 130.95 min.

(Z)-6-Fluoro-1-phenyldec-5-en-4-ol (58f)**Racemic**

β -Fluoroenone 57f [M 248.34]	681 mg	2.74 mmol	1.00 eq
DIBAH [1.2 M in cyclohexane]	2.29 mL	2.74 mmol	1.00 eq

Racemic (Z)-6-fluoro-1-phenyldec-5-en-4-ol (**58f**) was prepared following general procedure D using 681 mg β -fluoroenone **57f** (2.74 mmol) and 2.29 mL DIBAH (1.2 M, 2.74 mmol). After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 10:1) 554 mg allylic alcohol **58f** (2.21 mmol, 81%) could be obtained as colorless oil.

Asymmetric

β -Fluoroenone 57f [M 248.34]	100 mg	0.40 mmol	1.00 eq
Ni(COD) ₂ [M 275.06]	4.40 mg	16.0 μ mol	0.04 eq
(S)- <i>t</i> Bu-Pmrox [M 205.26]	8.20 mg	40.0 μ mol	0.10 eq
HBPIn [M 127.98, ρ = 0.88]	70.0 μ L	0.48 mmol	1.20 eq
DABCO [M 112.17]	72.0 mg	0.64 mmol	1.60 eq

Scalemic (S,Z)-6-Fluoro-1-phenyldec-5-en-4-ol (**58f**) was prepared following general procedure E using 100 mg β -fluoroenone **57c** (0.40 mmol), 4.40 mg Ni(COD)₂ (16.0 μ mol), 8.20 mg (S)-*t*Bu-Pmrox (40.0 μ mol), 0.07 mL HBPIn (0.48 mmol) and 72.0 mg DABCO

Experimenteller Teil

(0.64 mmol). The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C. After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 10:1) 73.0 mg allylic alcohol **58c** (0.29 mmol, 73%, *ee* = 91%) could be obtained as colorless oil.

TLC: R_f = 0.12 (*n*pentane/ethyl acetate 10:1).

¹H-NMR: 300 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 7.19–7.14 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.09–7.04 (m, 3H, *H*_{Ar}), 4.64–4.56 (m, 1H, *H*COH), 4.42 (dd, ³*J* = 37.2, 8.7 Hz, 1H, *CH*CF), 2.50 (t, ³*J* = 7.4 Hz, 2H, *C*_{Ar}*CH*₂), 1.94–1.83 (m, 2H, *H*_{Aliph}), 1.74–1.51 (m, 3H, *H*_{Aliph}), 1.48–1.37 (m, 1H, *H*_{Aliph}), 1.34–1.24 (m, 2H, *H*_{Aliph}), 1.20–1.08 (m, 2H, *H*_{Aliph}), 0.77 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 3H, *CH*₃).

¹³C-NMR: 75 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 160.6 (d, ¹*J* = 256.5 Hz, CF), 142.7 (*C*_{Ar}), 128.8 (2C, *C*_{Ar}), 128.6 (2C, *C*_{Ar}), 126.1 (*C*_{Ar}), 109.9 (d, ²*J* = 13.2 Hz, *CH*CF), 65.4 (d, ³*J* = 5.6 Hz, COH), 37.5 (*C*_{Aliph}), 36.1 (*C*_{Aliph}), 31.8 (d, ²*J* = 27.4 Hz, CFCH₂), 28.4 (*C*_{Aliph}), 27.6 (*C*_{Aliph}), 22.2 (*C*_{Aliph}), 13.9 (*CH*₃).

¹⁹F-NMR: 283 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = –106.0 (CF).

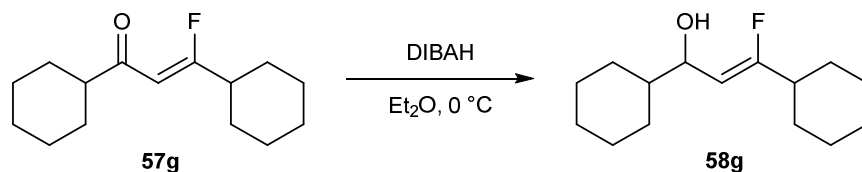
FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{–1}) = 3336 (w), 3062 (w), 3027 (w), 2931 (m), 2862 (w), 1704 (m), 1603 (w), 1496 (w), 1454 (m), 1431 (w), 1379 (w), 1311 (w), 1266 (w), 1171 (w), 1134 (w), 1082 (w), 1062 (w), 1028 (w), 1001 (w), 932 (w), 890 (w), 869 (w), 834 (w), 746 (m), 698 (s), 567 (w), 491 (w).

HRMS: APCI(+); *m/z*calc. for C₁₆H₂₃O [M-F]⁺: 231.1743, found: 231.1749.

s.r.: [α]₅₈₉ = 4 (c = 0.5; ethyl acetate).

HPLC: *n*-hexane/THF 95:5; 0.7 mL/min; Chiralpak IC (4.6 x 250 mm): enantiomers A & B: *t*_R(A_{Rac}) = 8.24 min, *t*_R(B_{Rac}) = 11.32 min; *t*_R(A_{Asym}) = 7.78 min, *t*_R(B_{Asym}) = 11.08 min.

Annotation: Isomerization of the double bond could be observed. The *E*-Isomer could not be separated from the *Z*-Isomer.

(Z)-1,3-Dicyclohexyl-3-fluoroprop-2-en-1-ol (58g)

β -Fluoroenone **57g** [M 238.35] 740 mg 3.11 mmol 1.00 eq

DIBAH [1.2 M in cyclohexane] 2.59 mL 3.11 mmol 1.00 eq

(Z)-1,3-Dicyclohexyl-3-fluoroprop-2-en-1-ol (**58g**) was prepared following general procedure D using 740 mg β -fluoroenone **57g** (3.11 mmol) and 2.59 mL DIBAH (1.2 M, 3.11 mmol). After flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 15:1) 632 mg allylic alcohol **58g** (2.63 mmol, 85%) could be obtained as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.28$ (*n*-pentane/ethyl acetate 10:1).

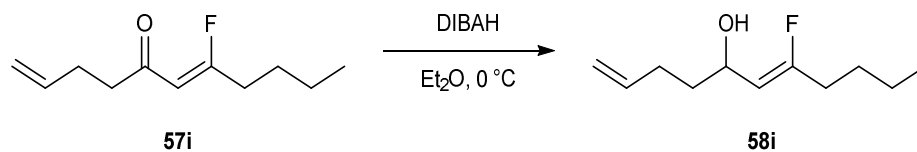
$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 4.53 (dd, $^3J = 37.9, 9.0$ Hz, 1H, CHCF), 4.42–4.36 (m, 1H, CHOH), 2.05–1.84 (m, 2H, $\text{CFCH}_{\text{Cy}}, H_{\text{Cy}}$), 1.76–1.65 (m, 5H, H_{Cy}), 1.63–1.48 (m, 4H, H_{Cy}), 1.40–1.33 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{Cy}}\text{COH}$), 1.24–1.00 (m, 11H, H_{Cy}).

$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 165.0 (d, $^1J = 258.0$ Hz, CF), 106.4 (d, $^2J = 13.4$ Hz, CHCF), 69.7 (d, $^3J = 5.3$ Hz, COH), 44.5 (d, $^4J = 1.1$ Hz, $\text{C}_{\text{Cy}}\text{COH}$), 40.8 (d, $^2J = 25.4$ Hz, CFC_{Cy}), 30.2 (d, $^3J = 2.2$ Hz, C_{Cy}), 29.1 (C_{Cy}), 28.9 (C_{Cy}), 27.0 (C_{Cy}), 26.6 (C_{Cy}), 26.5 (C_{Cy}), 26.2 (C_{Cy}), 26.1 (3C, C_{Cy}).

$^{19}\text{F-NMR}$: 283 MHz, C_6D_6 ; $\delta = -117.4$ (CF) ppm.

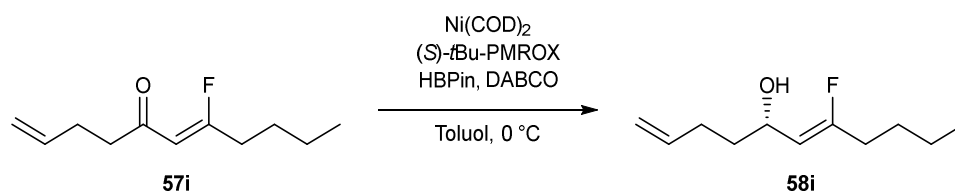
FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3351 (w), 2923 (s), 2852 (m), 1743 (w), 1727 (w), 1700 (m), 1449 (m), 1374 (w), 1349 (w), 1312 (w), 1255 (w), 1184 (w), 1160 (w), 1123 (w), 1082 (w), 1046 (w), 1010 (m), 991 (w), 950 (w), 901 (m), 870 (w), 829 (w), 787 (w), 689 (w), 607 (w), 567 (w), 530 (w), 480 (w).

HRMS: APCI(+); m/z calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}$ $[\text{M-F}]^+$: 231.1743, found: 231.1749.

(Z)-7-Fluoroundeca-1,6-dien-5-ol (58i)**Racemic**

β -Fluoroenone 57i [M 184.25]	50.0 mg	0.27 mmol	1.00 eq
DIBAH [1.0 M in cyclohexane]	0.41 mL	0.41 mmol	1.50 eq

Racemic (Z)-7-fluoroundeca-1,6-dien-5-ol (**58i**) was prepared following general procedure D using 50.0 mg β -fluoroenone **57i** (0.27 mmol) and 0.41 mL DIBAH (1.0 M, 0.41 mmol). After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 5:1) 50.0 mg allylic alcohol **58i** (0.27 mmol, 99%) could be obtained as colorless oil.

Asymmetric

β -Fluoroenone 58i [M 184.25]	50.0 mg	0.27 mmol	1.00 eq
$\text{Ni}(\text{COD})_2$ [M 275.06]	14.9 mg	54.0 μmol	0.20 eq
(S)- <i>t</i> Bu-Pmrox [M 205.26]	13.9 mg	68.0 μmol	0.25 eq
HBPIn [M 127.98, $\rho = 0.88$]	95.0 μL	0.65 mmol	2.40 eq
DABCO [M 112.17]	49.0 mg	0.43 mmol	1.60 eq

Scalemic (S,Z)-7-fluoroundeca-1,6-dien-5-ol (**58i**) was prepared following general procedure E using 50.0 mg β -fluoroenone **57i** (0.27 mmol), 14.9 mg $\text{Ni}(\text{COD})_2$ (54.0 μmol), 13.9 mg (S)-*t*Bu-Pmrox (68.0 μmol), 95.0 μL HBPIn (0.65 mmol) and 49.0 mg DABCO (0.43 mmol). The reaction mixture was stirred for 2 h at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After flash chromatography (*n*pentane/ethyl

Experimenteller Teil

acetate 15:1) 37.0 mg allylic alcohol **58i** (0.20 mmol, 73%, *ee* = 89%) could be obtained as colorless oil.

TLC: R_f = 0.72 (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 5.79 (ddt, 3J = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H, CH_2CHCH_2), 5.09–4.95 (m, 2H, CH_2CHCH_2), 4.65–4.57 (m, 1H, HCOH), 4.46 (dd, 3J = 36.8, 8.7 Hz, 1H, CHCF), 2.21–2.04 (m, 2H, H_{Aliph}), 1.90 (dt, 3J = 17.4, 7.4 Hz, 2H, CFCH_2), 1.73–1.44 (m, 2H, H_{Aliph}), 1.36–1.08 (m, 4H, H_{Aliph}), 0.77 (t, 3J = 7.2 Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 160.7 (d, 1J = 256.9 Hz, CF), 138.7 (CH_2CHCH_2), 114.9 (CH_2CHCH_2), 109.8 (d, 2J = 13.2 Hz, CHCF), 65.1 (d, 3J = 5.7 Hz, COH), 37.2 (d, 4J = 1.2 Hz, CH_2COH), 31.8 (d, 2J = 27.1 Hz, CFCH_2), 30.1 (C_{Aliph}), 28.4 (C_{Aliph}), 22.3 (C_{Aliph}), 13.9 (CH_3).

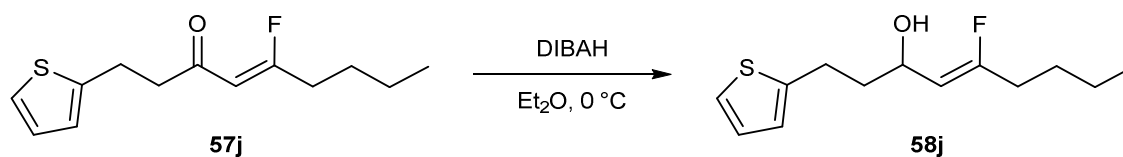
$^{19}\text{F-NMR}$: 283 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = –105.8 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3342 (w), 3078 (w), 2958 (w), 2931 (s), 2866 (w), 1704 (s), 1641 (w), 1454 (w), 1433 (m), 1380 (w), 1336 (w), 1268 (w), 1200 (w), 1155 (w), 1102 (w), 1055 (w), 994 (m), 910 (s), 867 (m), 832 (w), 746 (w), 641 (w), 579 (w), 508 (w), 454 (w).

HRMS: APCI(+); m/z calc. for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}$ $[\text{M-F}]^+$: 167.1430, found: 167.1431.

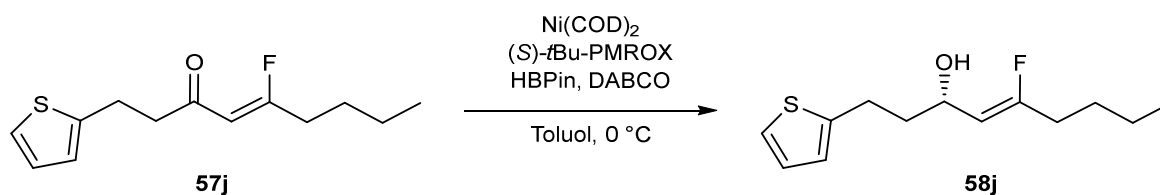
s.r.: $[\alpha]_{589} = -3$ (c = 0.5; CHCl_3).

GC: Method C; enantiomers A & B: $t_R(\text{A})$ = 19.00 min, $t_R(\text{B})$ = 20.78 min.

(Z)-5-Fluoro-1-(thiophen-2-yl)non-4-en-3-ol (58j)**Racemic**

β -Fluoroenone 57j [M 240.34]	50.0 mg	0.21 mmol	1.00 eq
DIBAH [1.0 M in cyclohexane]	0.31 mL	0.31 mmol	1.50 eq

Racemic (Z)-5-fluoro-1-(thiophen-2-yl)non-4-en-3-ol (**58j**) was prepared following general procedure D using 50.0 mg β -fluoroenone **57j** (0.21 mmol) and 0.31 mL DIBAH (1.0 M, 0.31 mmol). After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 20:1) 45.0 mg allylic alcohol **58j** (0.19 mmol, 90%) could be obtained as colorless oil.

Asymmetric

β -Fluoroenone 57j [M 240.34]	100 mg	0.42 mmol	1.00 eq
Ni(COD) ₂ [M 275.06]	23.0 mg	83.0 μ mol	0.20 eq
(S)- <i>t</i> Bu-Pmrox [M 205.26]	21.4 mg	101 μ mol	0.25 eq
HBPIn [M 127.98, ρ = 0.88]	72.0 μ L	0.50 mmol	1.20 eq
DABCO [M 112.17]	74.7 mg	0.67 mmol	1.60 eq

Scalemic (S,Z)-5-fluoro-1-(thiophen-2-yl)non-4-en-3-ol (**58j**) was prepared following general procedure E using 100 mg β -fluoroenone **57j** (0.42 mmol), 23.0 mg Ni(COD)₂ (83.0 μ mol), 21.4 mg (S)-*t*Bu-Pmrox (101 μ mol), 72.0 μ L HBPIn (0.50 mmol) and 74.7 mg DABCO (0.67 mmol). The reaction mixture was stirred for 2.5 h at 0 °C. After flash chromatography

(*n*pentane/ethyl acetate 20:1) 66.0 mg allylic alcohol **58j** (0.27 mmol, 66%, *ee* > 99%) could be obtained as colorless oil.

TLC: R_f = 0.70 (*n*pentane/ethyl acetate 2:1).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 6.83 (dd, 3J = 5.1 Hz, 4J = 1.1 Hz, 1H, H_{Arom}), 6.76–6.72 (m, 1H, H_{Arom}), 6.69–6.68 (m, 1H, H_{Arom}), 4.62–4.53 (m, 1H, HCOH), 4.41 (dd, 3J = 36.9, 8.6 Hz, 1H, CHCF), 2.95–2.74 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Arom}}\text{CH}_2$), 1.97–1.67 (m, 4H, CH_2COH , H_{Aliph}), 1.34–1.21 (m, 2H, H_{Aliph}), 1.18–1.07 (m, 2H, H_{Aliph}), 0.77 (t, 3J = 7.2 Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 160.5 (d, 1J = 257.1 Hz, CF), 144.7 (C_{Arom}), 126.6 (C_{Arom}), 124.2 (C_{Arom}), 122.9 (C_{Arom}), 109.1 (d, 2J = 13.2 Hz, CHCF), 64.4 (d, 3J = 5.8 Hz, COH), 37.6 (CH_2COH), 31.4 (d, 2J = 26.9 Hz, CFCH_2), 28.0 (C_{Aliph}), 25.8 (C_{Aliph}), 21.9 (C_{Aliph}), 13.5 (CH_3).

$^{19}\text{F-NMR}$: 283 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = –105.2 (CF).

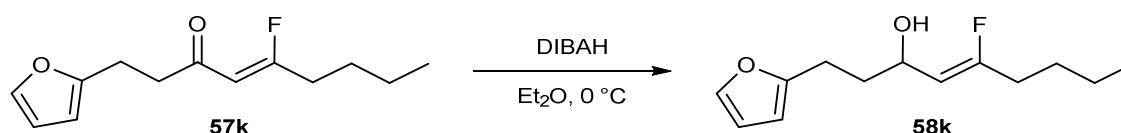
FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3346 (w), 2956 (w), 2930 (m), 2864 (w), 1703 (m), 1439 (w), 1379 (w), 1313 (w), 1265 (w), 1187 (w), 1151 (w), 1053 (m), 1022 (w), 890 (w), 866 (w), 849 (w), 825 (m), 745 (w), 689 (s), 472 (w).

HRMS: APCI(+); m/z calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{OS}$ $[\text{M-F}]^+$: 223.1151, found: 223.1152.

s.r.: $[\alpha]_{589} = 5$ (c = 0.5; CHCl_3).

GC: Method; 100 °C \rightarrow 0.5 K/min to 150 °C, 10 min. Total time 110 min. Enantiomers A & B: $t_R(\text{A})$ = 130.08 min, $t_R(\text{B})$ = 130.95 min.

(Z)-5-Fluoro-1-(furan-2-yl)non-4-en-3-ol (58k)



β -Fluoroenone **57k** [M 224.28] 150 mg 0.70 mmol 1.00 eq

DIBAH [1.0 M in cyclohexane] 1.00 mL 1.00 mmol 1.50 eq

(*Z*)-5-Fluoro-1-(furan-2-yl)non-4-en-3-ol (**58k**) was prepared following general procedure D using 150 mg β -fluoroenone **57k** (0.70 mmol) and 1.00 mL DIBAH (1.0 M, 1.00 mmol). After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 3:1) 139 mg allylic alcohol **58k** (0.61 mmol, 92%) could be obtained as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.69$ (*n*pentane/diethyl ether 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 7.12–7.11 (m, 1H, H_{Arom}), 6.11 (dd, $^3J = 3.0$ Hz, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, H_{Arom}), 5.91–5.90 (m, 1H, H_{Arom}), 4.61–4.54 (m, 1H, H_{COH}), 4.41 (dd, $^3J = 37.1$, 8.6 Hz, 1H, CHCF), 2.78–2.61 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Arom}}\text{CH}_2$), 1.94–1.72 (m, 4H, CH_2COH , H_{Aliph}), 1.32–1.22 (m, 2H, H_{Aliph}), 1.19–1.07 (m, 2H, H_{Aliph}), 0.77 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 160.9 (d, $^1J = 257.2$ Hz, CF), 156.1 (C_{Arom}), 141.1 (C_{Arom}), 110.5 (C_{Arom}), 109.5 (d, $^2J = 13.2$ Hz, CHCF), 105.3 (C_{Arom}), 64.9 (d, $^3J = 5.8$ Hz, COH), 36.3 (CH_2COH), 31.7 (d, $^2J = 27.0$ Hz, CFCH_2), 28.4 (C_{Aliph}), 24.4 (C_{Aliph}), 22.2 (C_{Aliph}), 13.9 (CH_3).

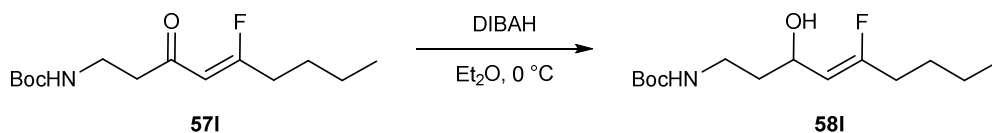
$^{19}\text{F-NMR}$: 283 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = –105.3 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3344 (w), 2957 (w), 2931 (m), 2868 (w), 1704 (m), 1597 (w), 1508 (w), 1455 (w), 1432 (w), 1381 (w), 1335 (w), 1312 (w), 1265 (w), 1147 (m), 1052 (w), 1005 (s), 931 (w), 885 (w), 866 (w), 833 (w), 798 (m), 726 (s), 599 (m).

HRMS: APCI(+); m/z calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{FO}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 249.1261, found: 249.1269.

*t*Butyl (*Z*)-(4-fluoro-2-hydroxyoct-3-en-1-yl)carbamate (**58l**)

Racemic

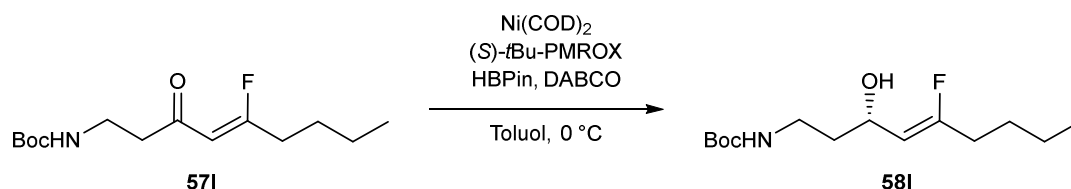


β -Fluoroenone **57l** [M 287.38] 100 mg 0.37 mmol 1.00 eq

DIBAH [1.0 M in cyclohexane] 0.37 mL 0.37 mmol 1.00 eq

Racemic *t*butyl (Z)-(4-fluoro-2-hydroxyoct-3-en-1-yl)carbamate (**58I**) was prepared following general procedure D using 100 mg β -fluoroenone **57I** (0.37 mmol) and 0.37 mL DIBAH (1.0 M, 0.37 mmol). After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 3:1) 83.0 mg allylic alcohol **58I** (0.30 mmol, 83%) could be obtained as colorless oil.

Asymmetric



β -Fluoroenone 57I [M 287.38]	100 mg	0.37 mmol	1.00 eq
Ni(COD)_2 [M 275.06]	20.1 mg	73.0 μmol	0.20 eq
$(S)\text{-}t\text{Bu-Pmrox}$ [M 205.26]	18.8 mg	91.0 μmol	0.25 eq
HBPIn [M 127.98, $\rho = 0.88$]	64.0 μL	0.44 mmol	1.20 eq
DABCO [M 112.17]	65.7 mg	0.59 mmol	1.60 eq

Scalemic *t*butyl (*S,Z*)-(4-fluoro-2-hydroxyoct-3-en-1-yl)carbamate (**58I**) was prepared following general procedure E using 100 mg β -fluoroenone **57I** (0.37 mmol), 20.1 mg Ni(COD)_2 (73.0 μmol), 18.8 mg $(S)\text{-}t\text{Bu-Pmrox}$ (91.0 μmol), 64.0 μL HBPIn (0.44 mmol) and 65.7 mg DABCO (0.59 mmol). The reaction mixture was stirred for 2.5 h at 0 °C. After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 2:1) 73.0 mg allylic alcohol **58I** (0.27 mmol, 73% *ee* = 95%) could be obtained as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.27$ (*n*pentane/ethyl acetate 2:1).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 4.73–4.69 (m, 1H, HCOH), 4.63 (dd, $J = 37.6$, 8.2 Hz, 1H, CHCF), 3.43–3.36 (m, 1H, NHCH_2), 3.15 (s, 1H, NH), 2.93–2.89 (m, 1H, NHCH_2), 1.91 (dt, $^3J = 17.3$, 7.4 Hz, 2H, CFCH_2), 1.56–1.50 (m, 2H, CH_2COH), 1.41 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.34–1.28 (m, 2H, H_{Aliph}), 1.19–1.12 (m, 2H, H_{Aliph}), 0.77 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3).

Experimenteller Teil

¹³C-NMR: 75 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 160.1 (d, 1J = 256.1 Hz, CF), 156.9 (OCONH), 109.6 (d, 2J = 13.2 Hz, CHCF), 79.0 (C(CH₃)₃), 63.4 (d, 3J = 5.2 Hz, COH), 38.3 (CH₂COH), 37.5 (NHCH₂), 31.8 (d, 2J = 27.0 Hz, CFCH₂), 28.5 (3C, C(CH₃)₃), 28.4 (*C_{Aliph}*), 22.3 (*C_{Aliph}*), 13.9 (CH₃).

¹⁹F-NMR: 283 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = -105.8 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3351 (w), 2960 (w), 2932 (m), 2872 (w), 1687 (s), 1511 (m), 1454 (w), 1392 (w), 1366 (m), 1275 (w), 1249 (m), 1166 (s), 1069 (w), 1001 (w), 970 (w), 891 (w), 866 (m), 836 (w), 782 (w), 753 (w), 580 (w), 462 (w), 433 (w).

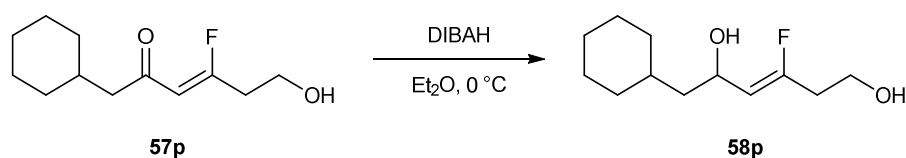
HRMS: APCI(-); *m/z* calc. for C₁₄H₂₅FN₃O₃ [M-H]⁻: 274.1824, found: 274.18373.

s.r.: [α]₅₈₉ = 12 (c = 0.5; CHCl₃).

GC: Method: 120 °C → 0.5 K/min to 150 °C, 10 min → 0.5 K/min to 170 °C. Total time 110 min. Enantiomers A & B: *t_R*(A) = 73.77 min, *t_R*(B) = 75.49 min.

(Z)-6-Cyclohexyl-3-fluorohex-3-ene-1,5-diol (**58p**)

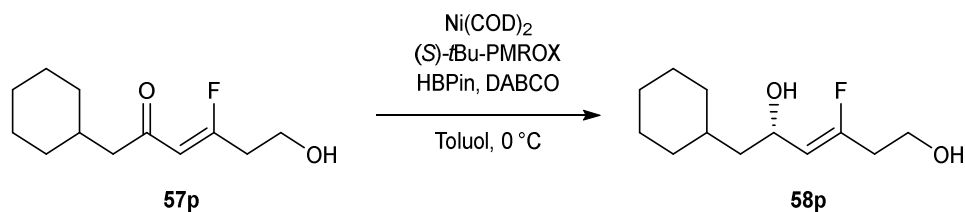
Racemic



β -Fluoroenone 57p [M 214.28]	50.0 mg	0.23 mmol	1.00 eq
DIBAH [1.0 M in cyclohexane]	0.58 mL	0.58 mmol	2.50 eq

Racemic (Z)-6-cyclohexyl-3-fluorohex-3-ene-1,5-diol (**58p**) was prepared following general procedure D using 50.0 mg β -fluoroenone **57p** (0.23 mmol) and 0.58 mL DIBAH (1.0 M, 0.58 mmol). After flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1) 40.0 mg allylic alcohol **58p** (0.19 mmol, 80%) could be obtained as colorless oil.

Asymmetric



β -Fluoroenone 57p [M 214.28]	57.0 mg	0.27 mmol	1.00 eq
Ni(COD) ₂ [M 275.06]	11.0 mg	40.0 μmol	0.15 eq
(<i>S</i>)- <i>t</i> Bu-Pmrox [M 205.26]	9.30 mg	45.0 μmol	0.17 eq
HBPIn [M 127.98, $\rho = 0.88$]	93.0 μL	0.64 mmol	2.30 eq
DABCO [M 112.17]	47.7 mg	0.43 mmol	1.60 eq

Saemic (*S,Z*)-6-cyclohexyl-3-fluorohex-3-ene-1,5-diol (**58p**) was prepared following general procedure E using 57.0 mg β -fluoroenone **57p** (0.27 mmol), 11.0 mg Ni(COD)₂ (40.0 μmol), 9.30 mg (*S*)-*t*Bu-Pmrox (45.0 μmol), 93.0 μL HBPIn (0.64 mmol) and 47.7 mg DABCO (0.43 mmol). The reaction mixture was stirred for 3 h at 0 °C. After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 2:1) 35.0 mg allylic alcohol **58p** (0.16 mmol, 61%, *ee* = 96%) could be obtained as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.20$ (*n*pentane/ethyl acetate 1:1).

¹H-NMR: 300 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 4.91–4.82 (m, 1H, *H*COH), 4.68 (dd, ³*J* = 36.9, 9.0 Hz, 1H, *CH*CF), 3.61–3.39 (m, 2H, *CH*₂OH), 2.15–2.01 (m, 2H, CFCH₂), 1.82–1.77 (m, 2H, *H*_{Cy}), 1.69–1.44 (m, 5H, *H*_{Cy}), 1.40–1.07 (m, 4H, *CH*₂COH, *H*_{Cy}), 1.00–0.81 (m, 2H, *H*_{Cy}).

¹³C-NMR: 75 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 157.7 (d, ¹*J* = 256.4 Hz, CF), 112.5 (d, ²*J* = 12.6 Hz, *CH*CF), 63.1 (d, ³*J* = 5.7 Hz, *CHOH*), 58.6 (*CH*₂OH), 45.6 (*CH*₂COH), 35.8 (d, ²*J* = 26.9 Hz, CFCH₂), 34.5 (*C*_{Cy}), 34.1 (*C*_{Cy}), 33.5 (*C*_{Cy}), 27.0 (*C*_{Cy}), 26.7 (*C*_{Cy}), 26.7 (*C*_{Cy}).

¹⁹F-NMR: 283 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = –108.6 (CF).

Experimenteller Teil

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3319 (m), 2920 (s), 2850 (w), 1707 (m), 1447 (m), 1423 (w), 1327 (w), 1283 (w), 1206 (w), 1180 (w), 1153 (w), 1132 (w), 1044 (s), 982 (w), 963 (w), 872 (w), 838 (w), 822 (m), 657 (w), 594 (w), 471 (w).

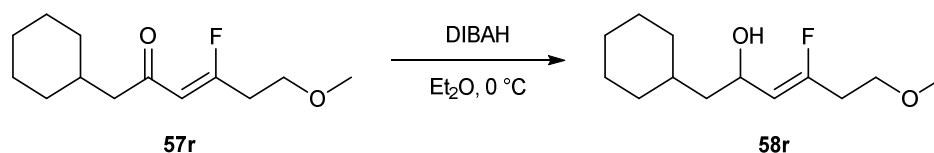
HRMS: APCI(+); m/z calc. for C₁₂H₂₁O₂ [M-F]⁺: 197.1536, found: 197.1537.

s.r.: [α]₅₈₉ = 6 (c = 0.5; CHCl₃).

GC: Method C; enantiomers A & B: t_R (A) = 95.26 min, t_R (B) = 98.50 min.

(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluoro-6-methoxyhex-3-en-2-ol (**58r**)

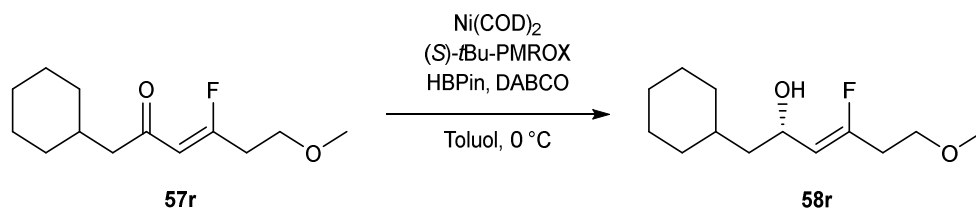
Racemic



β -Fluoroenone 57r [M 228.31]	50.0 mg	0.22 mmol	1.00 eq
DIBAH [1.0 M in cyclohexane]	0.33 mL	0.33 mmol	1.50 eq

Racemic (Z)-1-cyclohexyl-4-fluoro-6-methoxyhex-3-en-2-ol (**58r**) was prepared following general procedure D using 50.0 mg β -fluoroenone **57r** (0.22 mmol) and 0.33 mL DIBAH (1.0 M, 0.33 mmol). After flash chromatography (npentane/ethyl acetate 5:1) 49.0 mg allylic alcohol **58r** (0.21 mmol, 97%) could be obtained as colorless oil.

Asymmetric



β -Fluoroenone 57p [M 228.31]	53.0 mg	0.23 mmol	1.00 eq
Ni(COD) ₂ [M 275.06]	12.8 mg	46.0 μmol	0.20 eq
(S)- <i>t</i> Bu-Pmrox [M 205.26]	11.9 mg	58.0 μmol	0.25 eq
HBPIn [M 127.98, $\rho = 0.88$]	74.0 μL	0.51 mmol	2.20 eq
DABCO [M 112.17]	41.7 mg	0.37 mmol	1.60 eq

Scalemic (*S,Z*)-1-cyclohexyl-4-fluoro-6-methoxyhex-3-en-2-ol (**58r**) was prepared following general procedure E using 53.0 mg β -fluoroenone **57r** (0.23 mmol), 12.8 mg Ni(COD)₂ (46.0 μmol), 11.9 mg (*S*)-*t*Bu-Pmrox (58.0 μmol), 74.0 μL HBPIn (0.51 mmol) and 41.7 mg DABCO (0.37 mmol). The reaction mixture was stirred for 3 h at 0 °C. After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 5:1) 43.0 mg allylic alcohol **58r** (0.19 mmol, 81%, *ee* = 30%) could be obtained as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.25$ (*n*pentane/ethyl acetate 2:1).

¹H-NMR: 300 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 4.83–4.75 (m, 1H, *H*COH), 4.59 (dd, $^3J = 37.3$, 8.8 Hz, 1H, *CH*CF), 3.22 (td, $^3J = 6.5$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, 2H, *CH*₂OCH₃), 3.02 (s, 3H, OCH₃), 2.19 (dt, $^3J = 17.5$, 6.5 Hz, 2H, CFCH₂), 1.79–1.74 (m, 2H, *H*_{Cy}), 1.68–1.44 (m, 5H, *H*_{Cy}), 1.36–1.07 (m, 4H, *H*_{Aliph}, *H*_{Cy}), 0.96–0.79 (m, 2H, *H*_{Cy}).

¹³C-NMR: 75 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 157.5 (d, $^1J = 255.6$ Hz, CF), 112.2 (d, $^2J = 12.6$ Hz, *CH*CF), 68.6 (CH₂OCH₃), 63.2 (d, $^3J = 5.5$ Hz, COH), 58.3 (OCH₃), 45.7 (CH₂COH), 34.4 (*C*_{Cy}), 34.1 (*C*_{Cy}), 33.5 (*C*_{Cy}), 32.9 (d, $^2J = 27.7$ Hz, CFCH₂), 27.0 (*C*_{Cy}), 26.8 (*C*_{Cy}), 26.7 (*C*_{Cy}).

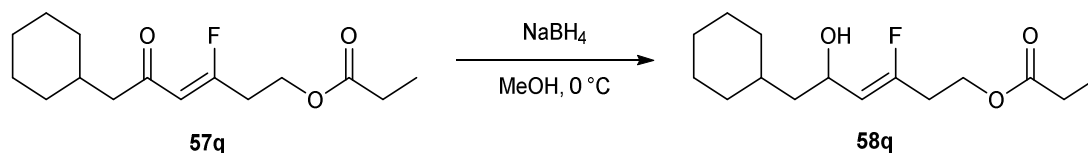
¹⁹F-NMR: 283 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = –108.1 (CF).

Experimenteller Teil

- FT-IR:** Film; $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3402 (w), 2921 (s), 2850 (w), 1707 (m), 1448 (m), 1388 (w), 1301 (w), 1262 (w), 1183 (w), 1153 (w), 1115 (s), 1059 (w), 1044 (w), 1018 (w), 965 (w), 871 (w), 845 (w), 819 (m), 664 (w), 594 (w), 482 (w).
- HRMS:** APCI(+); m/z calc. for C₁₃H₂₃O₂ [M-F]⁺: 211.1693, found: 211.1694.
- s.r.:** $[\alpha]_{589} = 5$ (c = 0.5; CHCl₃).
- GC:** Method C; enantiomers A & B: $t_R(A) = 68.94$ min, $t_R(B) = 69.66$ min.

(Z)-6-Cyclohexyl-3-fluoro-5-hydroxyhex-3-en-1-yl propionate (**58q**)

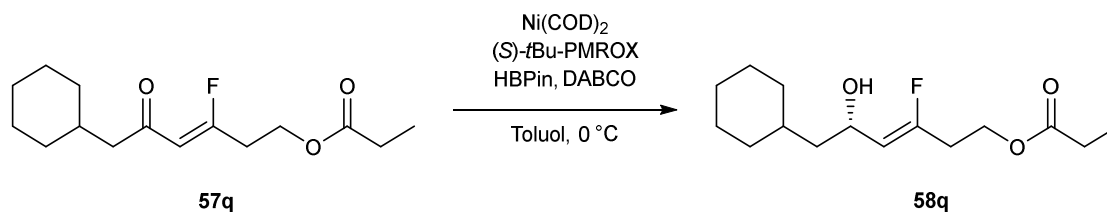
Racemic



β -Fluoroenone 57q [M 270.34]	45.0 mg	0.19 mmol	1.00 eq
NaBH ₄ [M 37.83]	8.50 mg	0.23 mmol	1.20 eq

Under argon atmosphere 45.0 mg β -fluoroenone **57q** (0.19 mmol, 1.00 eq) were dissolved in 1.00 mL anhydrous MeOH and the solution was cooled to 0 °C. 8.50 mg NaBH₄ (0.23 mmol, 1.20 eq) were added and the mixture was stirred for 1 h at 0 °C. It was quenched with H₂O (5.00 mL) and diluted with ethyl acetate (5.00 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 5.00 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl-solution (10.0 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 3:1) providing ester **58q** (39.0 mg, 0.14 mmol, 77%) as colorless oil.

Asymmetric



β -Fluoroenone 57q [M 270.34]	50.0 mg	0.19 mmol	1.00 eq
Ni(COD)_2 [M 275.06]	10.2 mg	37.0 μmol	0.20 eq
$(S)\text{-}t\text{Bu-Pmrox}$ [M 205.26]	9.50 mg	46.0 μmol	0.25 eq
HBPIn [M 127.98, $\rho = 0.88$]	32.0 μL	0.22 mmol	1.15 eq
DABCO [M 112.17]	33.2 mg	0.30 mmol	1.60 eq

Scalemic (*S,Z*)-6-cyclohexyl-3-fluoro-5-hydroxyhex-3-en-1-yl propionate (**58q**) was prepared following general procedure E using 50.0 mg β -fluoroenone **57q** (0.19 mmol), 10.2 mg Ni(COD)_2 (37.0 μmol), 9.50 mg $(S)\text{-}t\text{Bu-Pmrox}$ (46.0 μmol), 32.0 μL HBPIn (0.22 mmol) and 33.2 mg DABCO (0.30 mmol). The reaction mixture was stirred for 3 h at 0 °C. After flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 2:1) 30.0 mg allylic alcohol **58q** (0.11 mmol, 60%, *ee* = 99%) could be obtained as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.40$ (*n*pentane/ethyl acetate 2:1).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 4.76–4.68 (m, 1H, HCOH), 4.49 (dd, $^3J = 37.1$, 8.7 Hz, 1H, CHCF), 4.02 (td, $^3J = 6.4$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 2H, CH_2OCO), 2.16–2.00 (m, 4H, CFCH_2 , OCOCH_2), 1.76–1.58 (m, 4H, H_{Cy}), 1.56–1.38 (m, 2H, H_{Cy}), 1.31–1.07 (m, 5H, H_{Aliph} , H_{Cy}), 0.96 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3), 0.91–0.78 (m, 2H, H_{Cy}).

$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 173.5 (CO_2), 156.6 (d, $^1J = 255.8$ Hz, CF), 112.7 (d, $^2J = 12.5$ Hz, CHCF), 63.1 (d, $^3J = 5.4$ Hz, COH), 60.3 (CH_2OCO), 45.6 (CH_2COH), 34.4 (C_{Cy}), 34.1 (C_{Cy}), 33.5 (C_{Cy}), 32.0 (d, $^2J = 27.9$ Hz, CFCH_2), 27.5 (C_{Aliph}), 27.0 (C_{Cy}), 26.7 (C_{Cy}), 26.7 (C_{Cy}), 9.22 (CH_3).

$^{19}\text{F-NMR}$: 283 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = –108.1 (CF).

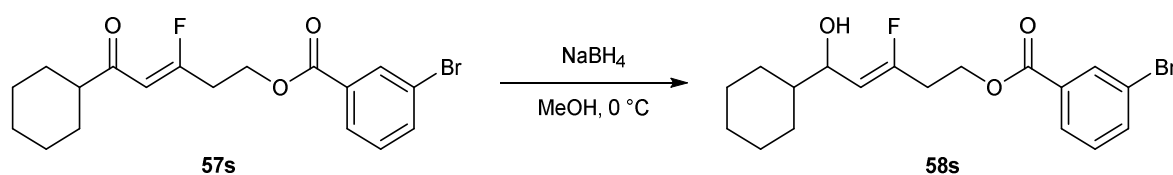
Experimenteller Teil

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3399 (w), 2921 (s), 2850 (w), 1739 (s), 1449 (w), 1424 (w), 1386 (w), 1349 (w), 1274 (w), 1178 (s), 1132 (w), 1083 (m), 1063 (w), 1019 (m), 987 (w), 966 (w), 886 (w), 844 (w), 822 (m), 593 (w), 520 (w), 464 (w), 428 (w).

s.r.: $[\alpha]_{589} = 9$ (c = 0.5; CHCl₃).

GC: Method: 120 °C → 0.1 K/min to 140 °C, 20 min → 0.1 K/min to 150 °C. Total time 330 min. Enantiomers A & B: $t_R(A) = 168.14$ min, $t_R(B) = 171.34$ min.

(Z)-5-Cyclohexyl-3-fluoro-5-hydroxypent-3-en-1-yl 3-bromobenzoate (**58s**)



β -Fluoroenone **57s** [M 383.26] 93.0 mg 0.24 mmol 1.00 eq

NaBH₄ [M 37.83] 11.0 mg 0.29 mmol 1.20 eq

Under argon atmosphere 93.0 mg β -fluoroenone **57s** (0.24 mmol, 1.00 eq) were dissolved in 1.00 mL anhydrous MeOH and the solution was cooled to 0 °C. 11.0 mg NaBH₄ (0.29 mmol, 1.20 eq) were added and the mixture was stirred for 1 h at 0 °C. It was quenched with H₂O (5.00 mL) and diluted with ethyl acetate (5.00 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 5.00 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl-solution (10.0 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 3:1) providing ester **58s** (92.0 mg, 0.24 mmol, 98%) as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.38$ (*n*-pentane/diethyl ether 1:1).

¹H-NMR: 300 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 8.30 (t, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1H, *H*_{Arom}), 7.88 (d, ³*J* = 7.9 Hz, 1H, *H*_{Arom}), 7.23 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 1H, *H*_{Arom}), 6.66 (t, ³*J* = 7.9 Hz, 1H, *H*_{Arom}), 4.47 (dd, ³*J* = 37.1, 9.0 Hz, 1H, CHCF), 4.30–4.25 (m, 1H, HCOH), 4.18–4.05 (m, 2H, CH₂OCO), 2.17–2.06 (m, 2H, CFCH₂), 1.93–1.88 (m, 1H, *H*_{Cy}), 1.70–1.56 (m, 4H, *H*_{Cy}), 1.31–1.17 (m, 2H, *H*_{Cy}), 1.08–0.84 (m, 5H, *H*_{Cy}).

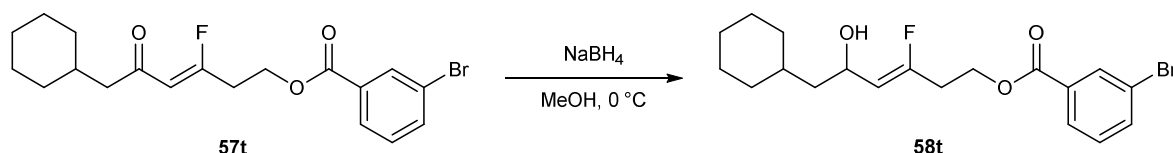
Experimenteller Teil

^{13}C -NMR: 75 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 164.3 (CO_2), 156.4 (d, $^1J = 256.2$ Hz, CF), 135.7 (C_{Arom}), 132.5 (C_{Arom}), 132.2 (C_{Arom}), 129.8 (C_{Arom}), 122.5 (C_{Arom}), 110.5 (d, $^2J = 12.3$ Hz, CHCF), 69.2 (d, $^3J = 4.4$ Hz, COH), 60.8 (CH_2OCO), 43.9 (C_{Cy}), 31.5 (d, $^2J = 28.2$ Hz, CFCH_2), 28.6 (C_{Cy}), 28.3 (C_{Cy}), 26.5 (C_{Cy}), 26.1 (C_{Cy}), 26.0 (C_{Cy}).

^{19}F -NMR: 283 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = -108.2 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3398 (w), 2924 (m), 2852 (w), 1722 (s), 1570 (w), 1470 (w), 1450 (w), 1423 (w), 1384 (w), 1285 (w), 1254 (s), 1206 (w), 1159 (w), 1123 (m), 1082 (w), 1068 (w), 1004 (w), 947 (w), 892 (w), 835 (w), 747 (m), 720 (w), 673 (w).

(Z)-6-Cyclohexyl-3-fluoro-5-hydroxyhex-3-en-1-yl 3-bromobenzoate (**58t**)



β -Fluoroenone 57t [M 397.28]	200 mg	0.50 mmol	1.00 eq
NaBH_4 [M 37.83]	133 mg	3.50 mmol	7.00 eq

Under argon atmosphere 200 mg β -fluoroenone **57t** (0.50 mmol, 1.00 eq) were dissolved in 1.00 mL anhydrous MeOH and the solution was cooled to 0 °C. 133 mg NaBH_4 (3.50 mmol, 7.00 eq) were added and the mixture was stirred for 1 h at 0 °C. It was quenched with H_2O (5.00 mL) and diluted with ethyl acetate (5.00 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 5.00 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl-solution (10.0 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (*n*pentane/ethyl acetate 3:1) providing ester **58t** (151 mg, 0.38 mmol, 77%) as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.57$ (*n*pentane/diethyl ether 1:2).

^1H -NMR: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 8.30 (t, $^4J = 1.6$ Hz, 1H, H_{Arom}), 7.88 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, H_{Arom}), 7.22 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, H_{Arom}), 6.66 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, H_{Arom}),

Experimenteller Teil

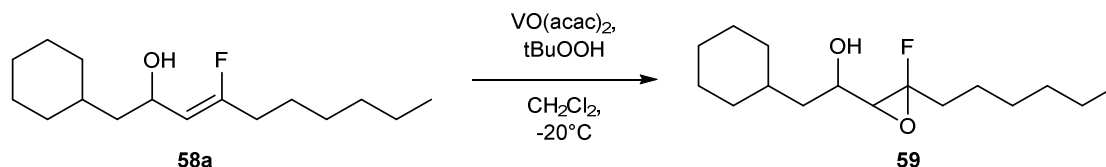
4.74–4.66 (m, 1H, *H*COH), 4.47 (dd, $^3J = 37.1, 8.7$ Hz, 1H, *CH*CF), 4.19–4.04 (m, 2H, *CH*₂OCO), 2.09 (dt, $^3J = 18.0$ Hz, 6.4 Hz, 2H, *CFCH*₂), 1.74–1.60 (m, 4H, *H*_{Cy}), 1.50–1.33 (m, 2H, *H*_{Cy}), 1.29–1.17 (m, 2H, *H*_{Cy}), 1.13–0.76 (m, 5H, *CH*₂COH, *H*_{Cy}).

¹³C-NMR: 75 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 164.3 (CO₂), 155.8 (d, $^1J = 256.0$ Hz, CF), 135.7 (*C*_{Arom}), 132.5 (*C*_{Arom}), 132.2 (*C*_{Arom}), 129.8 (*C*_{Arom}), 122.5 (*C*_{Arom}), 112.6 (d, $^2J = 12.2$ Hz, *CH*CF), 62.7 (d, $^3J = 5.3$ Hz, COH), 60.9 (*CH*₂OCO), 45.2 (*C*_{Cy}), 34.0 (*C*_{Cy}), 33.7 (*C*_{Cy}), 33.0 (*CH*₂COH), 31.5 (d, $^2J = 28.0$ Hz, *CFCH*₂), 26.6 (*C*_{Cy}), 26.3 (*C*_{Cy}), 26.2 (*C*_{Cy}).

¹⁹F-NMR: 283 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = –108.5 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{–1}) = 3404 (w), 2921 (m), 2850 (w), 1723 (s), 1570 (w), 1448 (w), 1423 (w), 1382 (w), 1349 (w), 1282 (w), 1251 (s), 1203 (w), 1182 (w), 1153 (w), 1121 (m), 1082 (w), 1066 (w), 1041 (w), 1000 (w), 885 (w), 844 (w), 823 (w), 779 (w), 746 (s), 719 (m), 672 (w), 651 (w), 594 (w), 482 (w), 427 (w).

HRMS: ESI(+); *m/z* calc. for C₁₉H₂₂BrFO₃Na [*M*+Na]⁺: 421.0785, found: 421.0796.

Preparation of Epoxid **59** and Cyclopropanes **60**2-Cyclohexyl-1-(3-fluoro-3-hexyloxiran-2-yl)ethan-1-ol (**59**)

Allyl alcohol 58a [M 256.41]	200 mg	0.78 mmol	1.00 eq
VO(acac) ₂ [M 265.16]	14.5 mg	0.06 mmol	0.07 eq
<i>t</i> BuOOH [M 90.12, $\rho = 0.90$]	0.50 mL	2.73 mmol	3.50 eq

200 mg Allylic alcohole **58a** (0.78 mmol, 1.00 eq) were dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ (7.00 mL) and the solution was cooled to -20°C . 14.5 mg VO(acac)₂ (0.06 mmol, 0.07 eq) were added and the mixture was stirred for 5 min at -20°C . 0.50 mL *t*BuOOH (2.73 mmol, 3.50 eq) were added and the mixture was stirred for 5 h at -20°C . It was quenched with saturated aqueous sodiumthiosulfate-solution (20 mL) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*pentane/ethyl acetate 20:1) yielding epoxid **59** (200 mg, 0.73 mmol, 94%, *dr* = 4:1) as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.66$ (*n*pentane/ethyl acetate 5:1).

¹H-NMR: 300 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 3.94–3.81 (m, 1H, CHOH), 2.67–2.64 (m, 1H, CHCF), 1.90–1.47 (m, 10H, *H*_{Aliph}, *H*_{Cy}), 1.44–1.06 (m, 11H, *H*_{Aliph}, *H*_{Cy}), 0.96–0.74 (m, 2H, *H*_{Cy}), 0.86 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃).

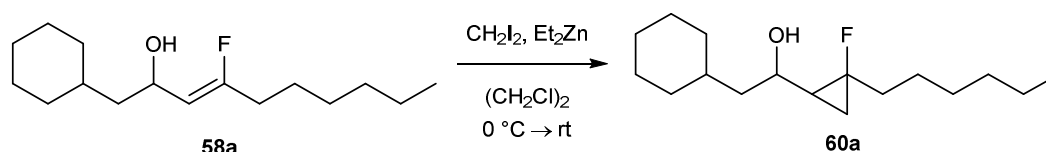
¹³C-NMR: 300 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 99.1 (d, $^1J = 263.0$ Hz, CF), 67.6 (d, $^3J = 3.8$ Hz, COH), 65.8 (d, $^2J = 18.6$ Hz, COHCO), 41.4 (CH₂COH), 34.4 (*C*_{Aliph}), 33.8 (*C*_{Cy}), 33.1 (*C*_{Cy}), 32.9 (d, $^2J = 29.4$ Hz, CFCH₂), 31.9 (*C*_{Cy}), 29.2 (*C*_{Aliph}), 26.9 (*C*_{Cy}), 26.7 (*C*_{Cy}), 26.6 (*C*_{Cy}), 23.8 (d, $^3J = 2.2$ Hz, *C*_{Aliph}), 22.9 (*C*_{Aliph}), 14.2 (CH₃).

¹⁹F-NMR: 283 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = -140.3 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3429 (w), 2922 (s), 2852 (w), 1701 (w), 1618 (w), 1489 (w), 1449 (w), 1374 (w), 1326 (w), 1261 (w), 1207 (w), 1086 (w), 1062 (w), 1028 (m), 947 (w), 888 (w), 856 (m), 804 (w), 755 (w), 728 (w), 690 (w), 563 (w), 530 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calc. for C₁₆H₂₉FO₂Na [M+Na]⁺: 295.2049, found: 295.2042.

2-Cyclohexyl-1-(2-fluoro-2-hexylcyclopropyl)ethan-1-ol (**60a**)



Et ₂ Zn [M 123.51, 1 M in heptane]	0.98 mL	0.98 mmol	5.00 eq
CH ₂ I ₂ [M 267.84, ρ = 3.33]	0.08 mL	0.98 mmol	5.00 eq
Allylic alcohol 58a [M 256.41]	50.0 mg	0.20 mmol	1.00 eq

0.98 mL Et₂Zn (1.00 M in heptane, 0.98 mmol, 5.00 eq) were dissolved in anhydrous (CH₂Cl)₂ (1.00 mL) and cooled to -10 °C. 0.08 mL CH₂I₂ (0.98 mmol, 5.00 eq) were added and the reaction mixture was stirred for 5 min at -10 °C. 50.0 mg racemic allylic alcohol **58a** (0.20 mmol, 1.00 eq) were added and the reaction mixture was stirred for 16 h, while warming up to rt. A saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution (10.0 mL) was added and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 20.0 mL). The combined organic layers were washed with H₂O (2 mL) and saturated aqueous NaCl-solution (10.0 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*pentane/ethyl acetate 6:1) to provide 164 mg (rac)-2-cyclohexyl-1-(2-fluoro-2-hexylcyclopropyl)ethan-1-ol **60a** (0.62 mmol, 75%, *dr* = 25:1) as colorless oil.

TLC: R_f = 0.33 (*n*pentane/diethyl ether 2:1).

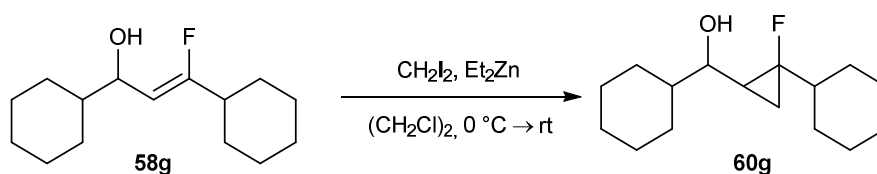
¹H-NMR: 300 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 3.66–3.58 (m, 1H, *CHOH*), 1.88–1.77 (m, 2H, *H_{Cy}*), 1.72–1.41 (m, 9H, *H_{Aliph}*, *H_{Cy}*), 1.34–1.05 (m, 10H, *H_{Aliph}*, *H_{Cy}*), 0.99–0.80 (m, 3H, *H_{Aliph}*, *H_{Cy}*), 0.89 (t, ³*J* = 6.9 Hz, 3H, *CH₃*), 0.70–0.61 (m, 1H, *H_{Cyprop}*), 0.42 (td, ³*J* = 9.6, 6.4 Hz, 1H, *H_{Cyprop}*).

^{13}C -NMR: 75 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 82.3 (d, $^1J = 219.0$ Hz, CF), 68.6 (d, $^3J = 5.5$ Hz, COH), 46.4 (CH_2COH), 36.1 (d, $^2J = 21.5$ Hz, CFCH_2), 34.7 (C_{Aliph}), 34.4 (C_{Cy}), 33.3 (C_{Cy}), 32.1 (C_{Cy}), 30.2 (d, $^2J = 10.2$ Hz, CHCF), 29.5 (C_{Aliph}), 27.1 (C_{Cy}), 26.9 (C_{Cy}), 26.7 (C_{Cy}), 25.8 (C_{Aliph}), 23.0 (C_{Aliph}), 15.3 (d, $^2J = 11.4$ Hz, CFCH_2), 14.3 (CH_3).

^{19}F -NMR: 283 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = -194.7 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3354 (w), 2921 (s), 2852 (m), 1449 (m), 1379 (w), 1320 (w), 1269 (w), 1246 (w), 1221 (w), 1177 (w), 1067 (w), 1046 (w), 1021 (m), 976 (w), 951 (w), 896 (w), 850 (w), 822 (w), 721 (w), 651 (w), 598 (w), 543 (w).

Cyclohexyl(2-cyclohexyl-2-fluorocyclopropyl)methanol (60g)



Et_2Zn [M 123.51, 1 M in heptane]	4.16 mL	4.16 mmol	5.00 eq
CH_2I_2 [M 267.84, $\rho = 3.33$]	0.34 mL	4.16 mmol	5.00 eq
Allylic alcohol 58g [M 240.36]	200 mg	0.83 mmol	1.00 eq

4.16 mL Et_2Zn (1.00 M, 4.16 mmol, 5.00 eq) were dissolved in anhydrous $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (3.00 mL) and cooled to -10 °C. 0.34 mL CH_2I_2 (4.16 mmol, 5.00 eq) were added and the reaction mixture was stirred for 5 min at -10 °C. 200 mg racemic allylic alcohol **58g** (0.83 mmol, 1.00 eq) were added and the reaction mixture was stirred for 16 h, while warming up to rt. A saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (10.0 mL) was added and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 20.0 mL). The combined organic layers were washed with water and saturated aqueous NaCl-solution (10.0 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*pentane/ethyl acetate 10:1) to provide 164 mg (rac)-cyclohexyl (2-cyclohexyl-2-fluorocyclopropyl)methanol **60g** (0.64 mmol, 78%, *dr* = 25:1) as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.15$ (*n*pentane/ethyl acetate 10:1).

Experimenteller Teil

¹H-NMR: 300 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 3.30–3.29 (m, 1H, CHOH), 2.00–1.97 (m, 1H, CFCHC_y), 1.79–1.65 (m, 8H, H_{Cy}), 1.56–1.49 (m, 2H, H_{Cy}), 1.28–1.13 (m, 6H, H_{Cy}), 1.10–0.98 (m, 4H, H_{Cy}), 0.85–0.72 (m, 2H, H_{Cy}, H_{Cyprop}), 0.48–0.39 (m, 1H, H_{Cyprop}).

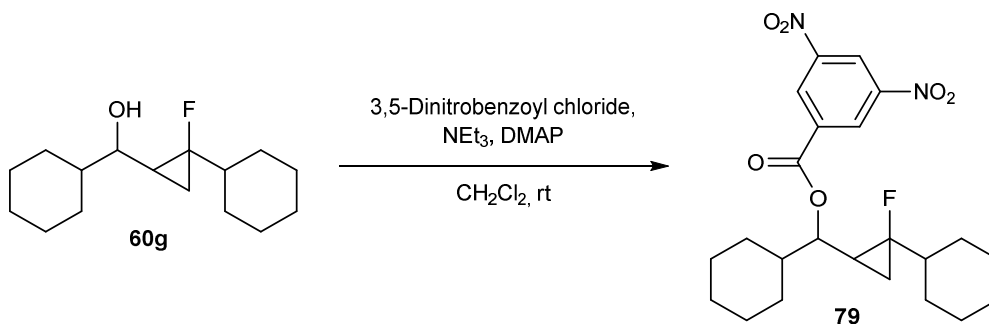
¹³C-NMR: 75 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 85.7 (d, ¹J = 221.4 Hz, CF), 74.7 (d, ³J = 4.5 Hz, COH), 44.8 (C_{Cy}COH), 43.3 (d, ²J = 20.5 Hz, CFC_{Cy}), 29.6 (C_{Cy}), 28.9 (d, ⁴J = 2.1 Hz, C_{Cy}), 28.5 (d, ⁴J = 3.0 Hz, C_{Cy}), 28.1 (C_{Cy}), 27.3 (2C, C_{Cy}), 27.1 (C_{Cy}), 26.8 (d, ³J = 5.6 Hz, C_{Cy}), 26.5 (d, ³J = 4.2 Hz, C_{Cy}), 26.5 (C_{Cy}), 26.3 (d, ²J = 10.6 Hz, CHCF), 13.6 (d, ²J = 11.5 Hz, CH₂CF).

¹⁹F-NMR: 283 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = –198.8 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{–1}) = 3370 (w), 2923 (s), 2851 (m), 1449 (m), 1311 (w), 1258 (w), 1208 (w), 1102 (w), 1084 (w), 1020 (m), 982 (w), 944 (w), 920 (w), 892 (w), 860 (w), 795 (w), 754 (w), 724 (w), 651 (w), 524 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calc. for C₁₆H₂₇FOH [M+H]⁺: 277.1938, found: 277.1949.

Cyclohexyl(2-cyclohexyl-2-fluorocyclopropyl)methyl 3,5-dinitrobenzoate **79**



Alcohol 60g [M 254.39]	50.0 mg	0.20 mmol	1.00 eq
DMAP [M 122.17]	2.00 mg	0.02 mmol	0.10 eq
Et ₃ N [M 101.19, ρ = 0.73]	0.54 mL	0.39 mmol	2.00 eq
3,5-Dinitrobenzoyl chloride [M 230.56]	68.0 mg	0.30 mmol	1.50 eq

Experimenteller Teil

50.0 mg Racemic alcohol **60g** (0.20 mmol, 1.00 eq), 2.00 mg DMAP (0.02 mmol, 0.10 eq), 0.54 mL NEt₃ (0.39 mmol, 2.00 eq) and 68.0 mg 3,5-dinitrobenzoyl chloride (0.30 mmol, 1.50 eq) were dissolved in CH₂Cl₂ (1.00 mL) and stirred for 18 h at rt. Aqueous HCl (2 M, 10 mL) was added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20.0 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl-solution (10.0 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*pentane/ethyl acetate 30:1) to provide 87.0 mg ester **79** (0.19 mmol, 99%) as colorless solid.

TLC: $R_f = 0.64$ (*n*pentane/ethyl acetate 10:1).

¹H-NMR: 300 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 8.80 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 8.47 (t, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.28–5.23 (m, 1H, $CHOH$), 1.84–1.56 (m, 11H, H_{Cy}), 1.31–0.77 (m, 14H, H_{Cy} , H_{Cyp}), 0.59–0.50 (m, 1H, H_{Cyp}).

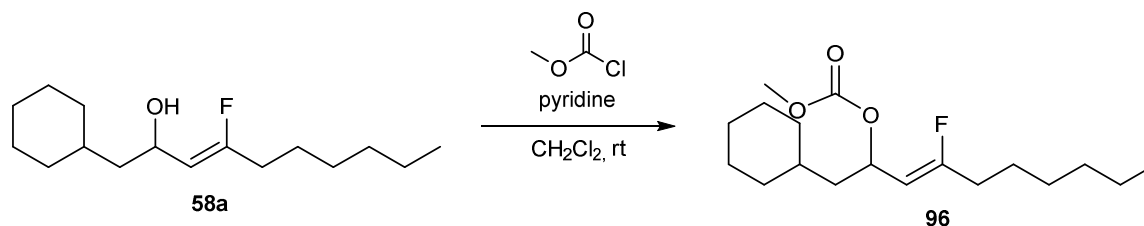
¹³C-NMR: 75 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 161.9 (CO₂), 148.1 (2C, C_{Ar}), 133.5 (C_{Ar}), 128.4 (2C, C_{Ar}), 121.6 (C_{Ar}), 85.1 (d, $^1J = 223.6$ Hz, CF), 80.2 (d, $^3J = 4.8$ Hz, $C_{Cy}CO$), 42.8 (d, $^2J = 20.5$ Hz, CF_{Cy}), 42.6 ($C_{Cy}CO$), 29.0 (C_{Cy}), 28.4 (d, $^4J = 2.0$ Hz, C_{Cy}), 28.0 (2C, C_{Cy}), 26.3 (C_{Cy}), 26.0 (3C, C_{Cy}), 25.9 (2C, C_{Cy}), 23.0 (d, $^2J = 10.1$ Hz, $CHCF$), 14.2 (d, $^2J = 11.8$ Hz, CH_2CF).

¹⁹F-NMR: 283 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = –197.2 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{–1}) = 3109 (w), 2937 (w), 2922 (w), 2852 (m), 1716 (m), 1627 (w), 1546 (s), 1447 (w), 1406 (w), 1336 (s), 1304 (w), 1280 (m), 1257 (w), 1168 (m), 1126 (w), 1108 (w), 1066 (m), 1036 (w), 1007 (w), 975 (m), 918 (m), 880 (w), 858 (w), 821 (w), 797 (w), 772 (w), 755 (w), 719 (s), 654 (w), 592 (w), 529 (w), 501 (w), 483 (w), 424 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calc. for C₂₃H₂₉FN₂O₆Na [M+Na]⁺: 471.1970, found: 471.1915.

m.p.: 133 °C.

Preparation of carbonate **96** and acetate **104**(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-yl methyl carbonate (**96**)

Allylic alcohol 58a [M 256.41]	168 mg	0.66 mmol	1.00 eq
Pyridine [M 79.10, $\rho = 0.98$]	0.16 mL	1.97 mmol	3.00 eq
Methyl chloroformate [M 94.50, $\rho = 1.22$]	0.15 mL	1.97 mmol	3.00 eq

168 mg (Z)-1-cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-ol (**58a**) (0.66 mmol, 1.00 eq) were dissolved in CH_2Cl_2 (5.00 mL) and the solution was cooled to 0 °C. 0.16 mL Pyridine (1.97 mmol, 3.00 eq) and 0.15 mL methyl chloroformate (1.97 mmol, 3.00 eq) were added and the solution was stirred for 1 h at rt. It was quenched with saturated aqueous NaCl solution (10 mL) and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO_3 -solution (10 mL), dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. After purification by flash chromatography (*n*pentane/diethyl ether 10:1) (Z)-1-cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-yl methyl carbonate (**96**) (192 mg, 0.61 mmol, 93%) could be obtained as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.63$ (*n*pentane/diethyl ether 15:1).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 6.09–6.01 (m, 1H, $\text{CHOCO}_2\text{CH}_3$), 4.57 (dd, $^3J = 35.8, 9.0$ Hz, 1H, CHCF), 3.37 (s, 3H, CO_2CH_3), 1.94–1.73 (m, 5H, H_{Cy} , H_{Aliph}), 1.63–1.40 (m, 5H, H_{Cy} , H_{Aliph}), 1.32–1.07 (m, 11H, H_{Cy} , H_{Aliph}), 1.07–0.95 (m, 2H, H_{Cy}), 0.85 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

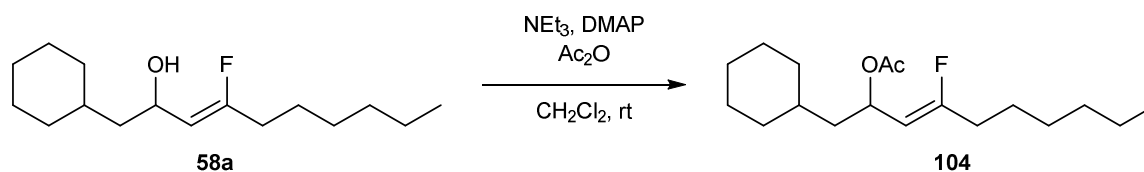
$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 162.6 (d, $^1J = 261.4$ Hz, CF), 155.8 (OCOCH_3), 105.7 (d, $^2J = 13.0$ Hz, CHCF), 70.7 (d, $^3J = 5.7$ Hz, $\text{CHOCO}_2\text{CH}_3$), 54.1 (OCH_3), 42.9 (CH_2CO), 34.4 (C_{Cy}), 34.5 (C_{Cy}), 33.5 (C_{Cy}), 32.0 (d, $^2J = 26.4$ Hz, CFCH_2), 31.7 (C_{Aliph}), 28.7 (C_{Aliph}), 26.8 (C_{Cy}), 26.5 (2C, C_{Cy}), 26.1 (C_{Aliph}), 22.9 (C_{Aliph}), 14.2 (CH_3).

^{19}F -NMR: 235 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = -101.5 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2923 (m), 2853 (w), 1748 (s), 1707 (w), 1442 (m), 1255 (s), 1160 (w), 1139 (w), 1096 (w), 1059 (w), 1027 (w), 965 (w), 937 (m), 868 (w), 819 (w), 791 (w), 727 (w), 480 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{FO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 337.2149, found: 337.2157.

(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-yl acetate (104**)**



Allylic alcohol 58a [M 256.41]	150 mg	0.59 mmol	1.00 eq
Et_3N [M 101.19, $\rho = 0.73$]	0.09 mL	0.64 mmol	1.10 eq
DMAP [M 122.17]	3.60 mg	0.03 mmol	0.05 eq
Ac_2O [M 102.09, $\rho = 1.08$]	0.06 mL	0.64 mmol	1.10 eq

150 mg (Z)-1-cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-ol (**58a**) (0.59 mmol, 1.00 eq) were dissolved in CH_2Cl_2 (6.00 mL) and 0.09 mL Et_3N (0.64 mmol, 1.10 eq), 3.60 mg DMAP (0.03 mmol, 0.05 eq) and 0.06 mL Ac_2O (0.64 mmol, 1.10 eq) were added. The solution was stirred for 16 h at rt. It was quenched with aqueous HCl solution (2 M, 20 mL) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO_3 -solution (10 mL), dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. After purification by flash chromatography on silica (*n*pentane/diethyl ether 10:1) (Z)-1-cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-yl acetate (**104**) (167 mg, 0.56 mmol, 96%) could be obtained as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.54$ (*n*pentane/diethyl ether 15:1).

^1H -NMR: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 6.19 (dt, $^3J = 8.8, 7.1$ Hz, 1H, CHOCOCH_3), 4.56 (dd, $^3J = 36.0, 9.0$ Hz, 1H, CHCF), 2.00–1.77 (m, 4H, H_{Cy} , H_{Aliph}), 1.73 (s, 3H,

Experimenteller Teil

COCH_3), 1.66–1.06 (m, 17H, H_{Cy} , H_{Aliph}), 0.98–0.90 (m, 2H, H_{Cy}), 0.85 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C -NMR: 75 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 196.3 (OCOCH_3), 162.1 (d, $^1J = 261.0$ Hz, CF), 106.1 (d, $^2J = 13.4$ Hz, CHCF), 66.5 (d, $^3J = 5.5$ Hz, CHOCOCH_3), 43.0 (CH_2CO), 34.6 (C_{Cy}), 33.6 (C_{Cy}), 33.5 (C_{Cy}), 32.1 (d, $^2J = 26.5$ Hz, CFCH_2), 31.8 (C_{Aliph}), 28.7 (C_{Aliph}), 26.8 (C_{Cy}), 26.6 (2C, C_{Cy}), 26.1 (C_{Aliph}), 22.9 (C_{Aliph}), 20.9 (OCOCH_3), 14.2 (CH_3).

^{19}F -NMR: 235 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = -102.8 (CF).

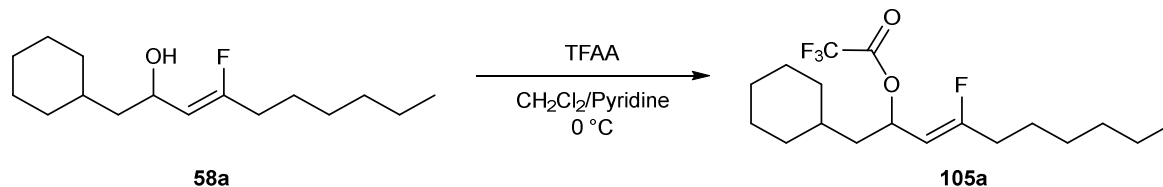
FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2923 (m), 2853 (w), 1740 (s), 1707 (w), 1449 (w), 1369 (w), 1234 (s), 1159 (w), 1139 (w), 1096 (w), 1017 (m), 960 (w), 887 (w), 863 (w), 817 (w), 727 (w), 609 (w), 481 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{FO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 321.2200, found: 321.2208.

Preparation of trifluoroacetates 105

(Z)-1-Cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**105a**)

Racemic

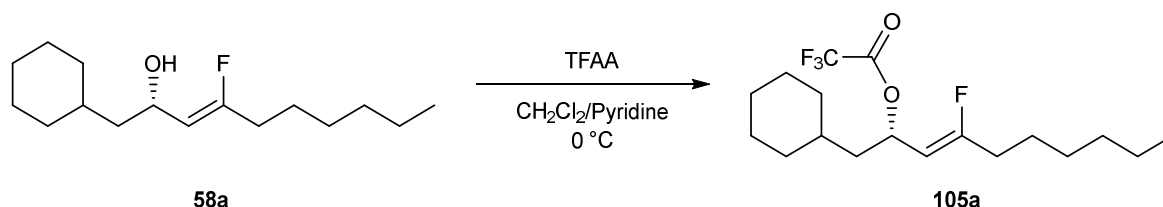


Allylic alcohol 58a [M 256.41]	290 mg	1.13 mmol	1.00 eq
---------------------------------------	--------	-----------	---------

TFAA [M 210.03, $\rho = 1.51$]	0.40 mL	2.83 mmol	2.50 eq
---------------------------------	---------	-----------	---------

Racemic (Z)-1-cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**105a**) was prepared following general procedure F using 290 mg (Z)-1-cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-ol (**58a**) (1.13 mmol), 0.40 mL trifluoroacetic anhydride (2.83 mmol) and 0.50 mL pyridine. The resulting trifluoroacetate **105a** (400 mg, 2.83 mmol, quant.) was obtained as colorless liquid. Compound **105a** is too unstable for mass spectrometry analysis.

Asymmetric



Allylic alcohol 58a [M 256.41]	37.0 mg	0.14 mmol	1.00 eq
---------------------------------------	---------	-----------	---------

TFAA [M 210.03, $\rho = 1.51$]	0.05 mL	0.36 mmol	2.50 eq
---------------------------------	---------	-----------	---------

Scalemic (Z)-1-cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**105a**) was prepared following general procedure F using 37.0 mg (Z)-1-cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-ol (**58a**) (0.14 mmol), 0.05 mL trifluoroacetic anhydride (0.36 mmol) and 0.20 mL pyridine. The resulting trifluoroacetate **105a** (50.0 mg, 0.14 mmol, 99%) was obtained as colorless liquid. Compound **105a** is too unstable for GC and mass spectrometry analysis.

TLC: $R_f = 0.90$ (*n*-pentane/diethyl ether 30:1).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 6.10 (dt, $^3J = 9.0$ Hz, 7.1 Hz, 1H, CHOCOCF_3), 4.35 (dd, $^3J = 34.6$ Hz, 9.2 Hz, 1H, CHCF), 1.80 (dt, $^3J = 17.6$ Hz, 7.4 Hz, 1H, CFCH_2), 1.68–1.50 (m, 6H, H_{Cy} , H_{Aliph}), 1.37–0.99 (m, 13H, H_{Cy} , H_{Aliph}), 0.86 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 0.81–0.66 (m, 2H, H_{Cy}).

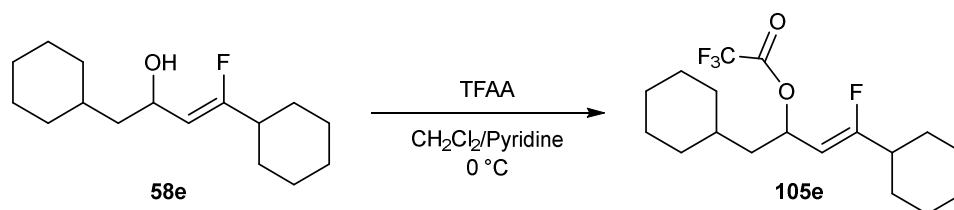
$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 163.8 (d, $^1J = 264.9$ Hz, CF), 156.5 (d, $^2J = 41.7$ Hz, COCF_3), 115.1 (d, $^1J = 286.3$ Hz, CF_3), 103.2 (d, $^2J = 12.5$ Hz, CHCF), 71.6 (d, $^3J = 6.4$ Hz, COCOCF_3), 41.5 (CH_2CO), 33.9 (C_{Aliph}), 32.8 (d, $^2J = 13.1$ Hz, CFCH_2), 31.6 (C_{Cy}), 31.2 (2C, C_{Cy}), 28.2 (C_{Aliph}), 26.2 (C_{Cy}), 26.0 (2C, C_{Cy}), 25.5 (d, $^3J = 1.0$ Hz, C_{Aliph}), 22.5 (C_{Aliph}), 13.8 (CH_3).

$^{19}\text{F-NMR}$: 235 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = -75.2 (3F, CF_3), -98.7 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2926 (m), 2856 (w), 1782 (m), 1705 (w), 1450 (w), 1378 (w), 1354 (w), 1217 (w), 1150 (s), 953 (w), 910 (w), 862 (w), 814 (w), 776 (w), 732 (w), 525 (w).

s.r.: $[\alpha]_{589} = -8$ ($c = 0.5$; ethyl acetate).

(Z)-1,4-Dicyclohexyl-4-fluorobut-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (105e)



Allylic alcohol **58e** [M 254.39] 130 mg 0.33 mmol 1.00 eq

TFAA [M 210.03, $\rho = 1.51$] 0.11 mL 0.81 mmol 2.50 eq

(Z)-1,4-Dicyclohexyl-4-fluorobut-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**105e**) was prepared following general procedure F using 130 mg (Z)-1,4-dicyclohexyl-4-fluorobut-3-en-2-ol (**58e**) (0.33 mmol), 0.11 mL trifluoroacetic anhydride (0.81 mmol) and 0.30 mL pyridine. The resulting trifluoroacetate **105e** (161 mg, 0.32 mmol, 99%) was obtained as colorless liquid. Compound **105e** is too unstable for mass spectrometry analysis.

TLC: $R_f = 0.89$ (*npentane*/diethyl ether 10:1).

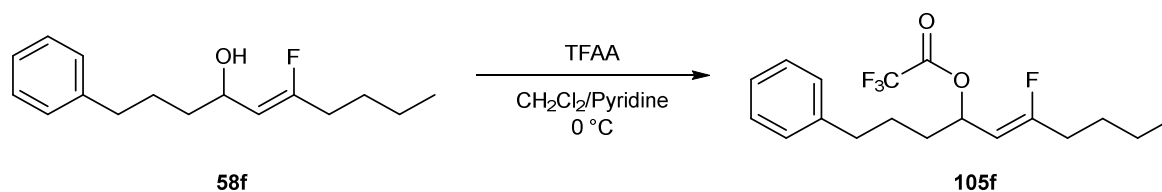
$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 6.12 (dt, $^3J = 8.9, 7.2$ Hz, 1H, CHOCOCF_3), 4.41 (dd, $^3J = 35.5$ Hz, 9.2 Hz, 1H, CHCF), 1.85–1.70 (m, 1H, H_{Cy}), 1.65–1.43 (m, 11H, H_{Cy} , H_{Aliph}), 1.38–1.21 (m, 2H, H_{Cy}), 1.15–0.90 (m, 8H, H_{Cy}), 0.84–0.71 (m, 2H, H_{Cy}).

$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 168.0 (d, $^1J = 265.9$ Hz, CF), 156.9 (d, $^2J = 41.7$ Hz, COCF_3), 115.5 (d, $^1J = 286.2$ Hz, CF_3), 101.6 (d, $^2J = 12.7$ Hz, CHCF), 72.1 (d, $^3J = 6.9$ Hz, COCOCF_3), 40.5 (d, $^2J = 24.1$ Hz, C_{Aliph}), 34.4 (C_{Cy}), 33.3 (C_{Cy}), 33.2 (C_{Cy}), 29.7 (d, $^3J = 2.3$ Hz, C_{Cy}), 29.7 (d, $^3J = 2.6$, C_{Cy}), 26.6 (C_{Cy}), 26.4 (2C, C_{Cy}), 26.0 (C_{Cy}), 25.8 (2C, C_{Cy}).

$^{19}\text{F-NMR}$: 235 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = -75.2 (3F, CF_3), -103.2 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2926 (m), 2855 (w), 1781 (m), 1701 (w), 1450 (w), 1377 (w), 1351 (w), 1216 (w), 1149 (s), 1025 (w), 996 (w), 952 (w), 908 (w), 893 (w), 866 (w), 841 (w), 814 (w), 776 (w), 733 (w), 702 (w), 533 (w), 492 (w).

(Z)-6-Fluoro-1-phenyldec-5-en-4-yl 2,2,2-trifluoroacetate (105f)



Allylic alcohol **58f** [M 250.36] 200 mg 0.78 mmol 1.00 eq

TFAA [M 210.03, $\rho = 1.51$] 0.27 mL 1.95 mmol 2.50 eq

(Z)-6-Fluoro-1-phenyldec-5-en-4-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**105f**) was prepared following general procedure F using 200 mg (Z)-6-fluoro-1-phenyldec-5-en-4-ol (**58f**) (0.78 mmol), 0.27 mL trifluoroacetic anhydride (1.95 mmol) and 0.40 mL pyridine. The resulting trifluoroacetate **105f** (270 mg, 0.78 mmol, quant.) was obtained as colorless liquid. Compound **105f** is too unstable for mass spectrometry analysis.

TLC: $R_f = 0.71$ (*npentane*/diethyl ether 30:1).

Experimenteller Teil

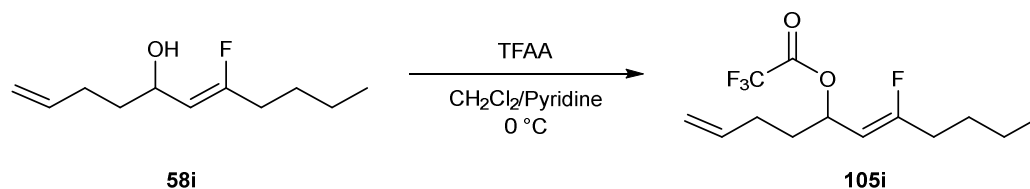
¹H-NMR: 300 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 7.19–7.13 (m, 2H, *H*_{Arom}), 7.09–6.98 (m, 3H, *H*_{Arom}), 5.87 (dt, ³*J* = 8.9, 6.6 Hz, 1H, CHOCOCF₃), 4.23 (dd, ³*J* = 34.6, 9.2 Hz, 1H, CHCF), 2.35 (t, ³*J* = 6.9 Hz, 2H, C_{Arom}CH₂), 1.73 (dt, ³*J* = 17.3 Hz, 7.3 Hz, 2H, CFCH₂), 1.58–1.27 (m, 4H, *H*_{Aliph}), 1.21–0.97 (m, 4H, *H*_{Aliph}), 0.71 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR: 75 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 164.3 (d, ¹*J* = 264.7 Hz, CF), 156.8 (d, ²*J* = 41.7 Hz, COCF₃), 141.8 (C_{Arom}), 128.8 (2C, C_{Arom}), 128.7 (2C, C_{Arom}), 126.4 (C_{Arom}), 115.5 (d, ¹*J* = 286.1 Hz, CF₃), 103.0 (d, ²*J* = 12.5 Hz, CHCF), 73.4 (d, ³*J* = 6.3 Hz, COCOCF₃), 35.4 (C_{Arom}CH₂), 33.8 (CH₂CO), 31.5 (d, ²*J* = 25.9 Hz, CFCH₂), 27.9 (C_{Aliph}), 26.8 (C_{Aliph}), 22.0 (C_{Aliph}), 13.7 (CH₃).

¹⁹F-NMR: 235 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = –75.2 (3F, CF₃), –98.3 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{–1}) = 3202 (w), 3085 (w), 3063 (w), 3028 (w), 2958 (w), 2933 (m), 2865 (w), 1784 (m), 1698 (w), 1674 (w), 1630 (w), 1604 (w), 1496 (w), 1455 (w), 1378 (w), 1221 (m), 1162 (s), 1032 (w), 976 (w), 907 (w), 870 (w), 775 (w), 747 (w), 700 (m), 493 (w).

(*Z*)-7-Fluoroundeca-1,6-dien-5-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**105i**)



Allylic alcohol 58i [M 186.27]	173 mg	0.93 mmol	1.00 eq
TFAA [M 210.03, ρ = 1.51]	0.33 mL	2.32 mmol	2.50 eq

(*Z*)-7-Fluoroundeca-1,6-dien-5-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**105i**) was prepared following general procedure F using 173 mg (*Z*)-7-fluoroundeca-1,6-dien-5-ol (**58i**) (0.93 mmol), 0.33 mL trifluoroacetic anhydride (2.32 mmol) and 0.40 mL pyridine. The resulting trifluoroacetate **105i** (262 mg, 0.93 mmol, quant.) was obtained as colorless liquid. Compound **105i** is too unstable for mass spectrometry analysis.

TLC: $R_f = 0.82$ (*n*-pentane/diethyl ether 30:1).

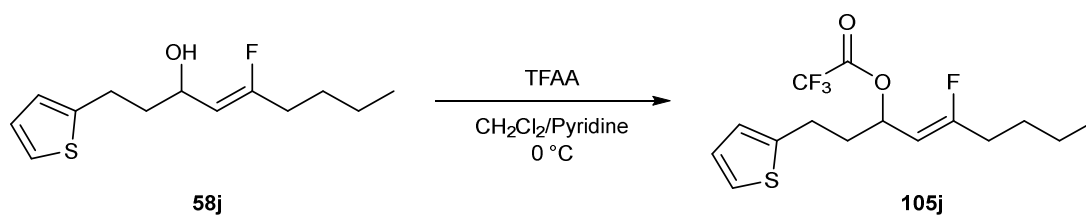
$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 5.85 (dt, $^3J = 9.0, 7.0$ Hz, 1H, CHOCOCF_3), 5.63–5.49 (m, 1H, H_{Db}), 4.96–4.94 (m, 1H, H_{Db}), 4.91–4.90 (m, 1H, H_{Db}), 4.26 (dd, $^3J = 34.6, 9.1$ Hz, 1H, CHCF), 1.88–1.69 (m, 4H, H_{Aliph}), 1.66–1.54 (m, 2H, H_{Aliph}), 1.46–1.34 (m, 2H, H_{Aliph}), 1.22–0.99 (m, 4H, H_{Aliph}), 0.71 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 164.3 (d, $^1J = 265.2$ Hz, CF), 156.8 (d, $^2J = 41.8$ Hz, COCF_3), 136.8 (C_{Db}), 115.8 (C_{Db}), 115.5 (d, $^1J = 286.2$ Hz, CF_3), 102.9 (d, $^2J = 12.5$ Hz, CHCF), 73.0 (d, $^3J = 6.4$ Hz, COCOCF_3), 33.5 (CH_2CO), 31.5 (d, $^2J = 25.8$ Hz, CFCH_2), 29.3 (C_{Aliph}), 27.9 (d, $^3J = 1.5$ Hz, C_{Aliph}), 22.1 (C_{Aliph}), 13.7 (CH_3).

$^{19}\text{F-NMR}$: 235 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = -75.2 (3F, CF_3), -98.0 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3082 (w), 2961 (w), 2935 (w), 2871 (w), 2364 (w), 2036 (w), 1782 (m), 1705 (w), 1643 (w), 1457 (w), 1378 (w), 1350 (w), 1218 (w), 1150 (s), 994 (w), 967 (w), 917 (w), 859 (w), 831 (w), 776 (w), 732 (w), 640 (w), 525 (w), 462 (w), 434 (w).

(Z)-5-Fluoro-1-(thiophen-2-yl)non-4-en-3-yl 2,2,2-trifluoroacetate (105j)



Allylic alcohol 58j [M 242.35]	100 mg	0.41 mmol	1.00 eq
TFAA [M 210.03, $\rho = 1.51$]	0.14 mL	1.03 mmol	2.50 eq

(Z)-5-Fluoro-1-(thiophen-2-yl)non-4-en-3-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**105j**) was prepared following general procedure F using 100 mg (Z)-5-fluoro-1-(thiophen-2-yl)non-4-en-3-ol (**58j**) (0.41 mmol), 0.14 mL trifluoroacetic anhydride (1.03 mmol) and 0.20 mL pyridine. The

resulting trifluoroacetate **105j** (140 mg, 0.41 mmol, quant.) was obtained as colorless liquid. Compound **105j** is too unstable for mass spectrometry analysis.

TLC: $R_f = 0.76$ (*n*-pentane/diethyl ether 30:1).

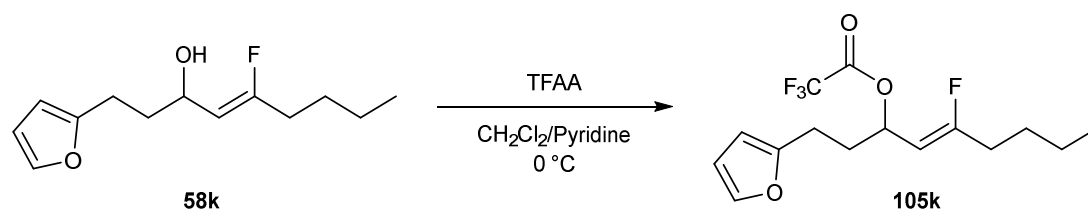
$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 6.80 (dd, $^3J = 5.1$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, H_{Arom}), 6.70 (dd, $^3J = 5.1$, $^4J = 3.4$ Hz, 1H, H_{Arom}), 6.57–6.55 (m, 1H, H_{Arom}), 5.80 (dt, $^3J = 8.9$ Hz, 7.0 Hz, 1H, CHOCOCF_3), 4.21 (dd, $^3J = 34.5$, 9.1 Hz, 1H, CHCF), 2.59–2.53 (m, 2H $\text{C}_{\text{Arom}}\text{CH}_2$), 1.94–1.82 (m, 1H, H_{Aliph}), 1.78–1.62 (m, 3H, H_{Aliph}), 1.20–0.98 (m, 4H, H_{Aliph}), 0.71 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 164.6 (d, $^1J = 265.8$ Hz, CF), 156.7 (d, $^2J = 41.5$ Hz, COCF_3), 143.0 (C_{Arom}), 127.1 (C_{Arom}), 124.9 (C_{Arom}), 123.7 (C_{Arom}), 115.4 (d, $^1J = 286.1$ Hz, CF_3), 102.6 (d, $^2J = 12.4$ Hz, CHCF), 72.7 (d, $^3J = 6.4$ Hz, COCOCF_3), 36.2 ($\text{C}_{\text{Arom}}\text{CH}_2$), 31.5 (d, $^2J = 25.7$ Hz, CFCH_2), 27.9 (C_{Aliph}), 25.5 (C_{Aliph}), 22.1 (C_{Aliph}), 13.7 (CH_3).

$^{19}\text{F-NMR}$: 235 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = –75.1 (3F, CF_3), –97.4 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2960 (w), 2933 (w), 2871 (w), 1782 (m), 1704 (w), 1440 (w), 1378 (w), 1350 (w), 1218 (w), 1148 (s), 1002 (w), 854 (w), 828 (w), 776 (w), 731 (w), 694 (m), 526 (w), 469 (w).

(Z)-5-Fluoro-1-(furan-2-yl)non-4-en-3-yl, 2,2,2-trifluoroacetate (105k)



Allylic alcohol **58k** [M 226.29] 70.0 mg 0.29 mmol 1.00 eq

TFAA [M 210.03, $\rho = 1.51$] 0.10 mL 0.72 mmol 2.50 eq

(Z)-5-Fluoro-1-(furan-2-yl)non-4-en-3-yl, 2,2,2-trifluoroacetate (**105k**) was prepared following general procedure F using 70.0 mg (Z)-5-fluoro-1-(furan-2-yl)non-4-en-3-ol (**58k**) (0.29 mmol), 0.10 mL trifluoroacetic anhydride (0.72 mmol) and 0.15 mL pyridine. The

resulting trifluoroacetate **105k** (58.0 mg, 0.18 mmol, 62%) was obtained as colorless liquid. Compound **105k** is too unstable for mass spectrometry analysis.

TLC: $R_f = 0.85$ (*n*-pentane/diethyl ether 10:1).

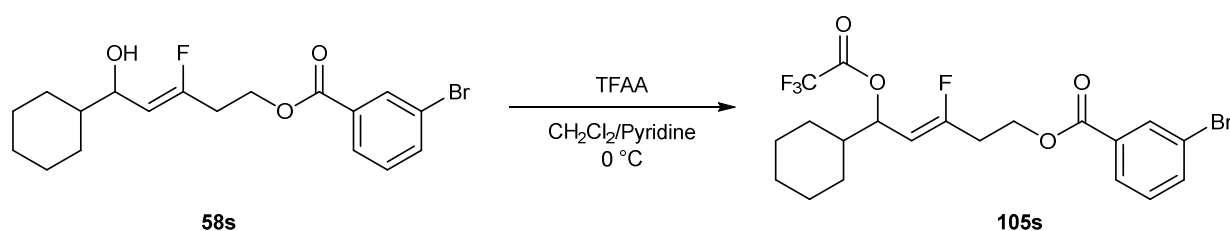
$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 7.07–7.06 (m, 1H, H_{Arom}), 6.06 (dd, $^3J = 3.1$, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, CHOCOCF_3), 5.85–5.78 (m, 2H, H_{Arom}), 4.21 (dd, $^3J = 34.5$, 9.1 Hz, 1H, CHCF), 2.41 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{Arom}}\text{CH}_2$), 1.94–1.80 (m, 1H, H_{Aliph}), 1.76–1.63 (m, 3H, H_{Aliph}), 1.19–0.98 (m, 4H, H_{Aliph}), 0.71 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 164.5 (d, $^1J = 265.7$ Hz, CF), 156.7 (d, $^2J = 41.6$ Hz, COCF_3), 154.2 (C_{Arom}), 141.5 (C_{Arom}), 115.4 (d, $^1J = 286.3$ Hz, CF_3), 110.5 (C_{Arom}), 105.9 (C_{Arom}), 102.5 (d, $^2J = 12.3$ Hz, CHCF), 72.8 (d, $^3J = 6.3$ Hz, COCOCF_3), 32.7 ($\text{C}_{\text{Arom}}\text{CH}_2$), 31.5 (d, $^2J = 25.6$ Hz, CFCH_2), 27.9 (C_{Aliph}), 23.8 (C_{Aliph}), 22.1 (C_{Aliph}), 13.7 (CH_3).

$^{19}\text{F-NMR}$: 235 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = –75.1 (3F, CF_3), –97.6 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2961 (w), 2935 (w), 2874 (w), 1783 (m), 1705 (w), 1599 (w), 1509 (w), 1464 (w), 1434 (w), 1379 (w), 1354 (w), 1218 (w), 1145 (s), 1084 (w), 1005 (w), 964 (w), 922 (w), 885 (w), 858 (w), 834 (w), 802 (w), 776 (w), 730 (m), 599 (w), 526 (w), 458 (w).

(Z)-5-Cyclohexyl-3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroacetoxy)pent-3-en-1-yl 3-bromobenzoate (105s)



Allylic alcohol 58s [M 385.27]	62.0 mg	0.16 mmol	1.00 eq
TFAA [M 210.03, $\rho = 1.51$]	0.06 mL	0.40 mmol	2.50 eq

Experimenteller Teil

(*Z*)-5-Cyclohexyl-3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroacetoxy)pent-3-en-1-yl 3-bromobenzoate (**105s**) was prepared following general procedure F using 62.0 mg (*Z*)-5-cyclohexyl-3-fluoro-5-hydroxypent-3-en-1-yl 3-bromobenzoate (**58s**) (0.16 mmol), 0.06 mL trifluoroacetic anhydride (0.40 mmol) and 0.15 mL pyridine. The resulting trifluoroacetate **105s** (72.0 mg, 0.16 mmol, quant.) was obtained as colorless liquid.

TLC: R_f = 0.16 (*n*pentane/diethyl ether 30:1).

¹H-NMR: 300 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 8.25 (t, 3J = 1.7 Hz, 1H, H_{Arom}), 7.87–7.83 (m, 1H, H_{Arom}), 7.26–7.21 (m, 1H, H_{Arom}), 6.69 (t, 3J = 7.9 Hz, 1H, H_{Arom}), 5.63 (dt, 3J = 9.2, 7.6 Hz, 1H, $CHOCOCF_3$), 4.27 (dd, 3J = 34.5, 9.4 Hz, 1H, $CHCF$), 4.09–3.89 (m, 2H, CH_2OCOC_{Arom}), 2.02–1.97 (m, 1H, $CFCH_2$), 1.93 (t, 3J = 6.1 Hz, 1H, $CFCH_2$), 1.59–1.22 (m, 6H, H_{Cy}), 1.01–0.63 (m, 5H, H_{Cy}).

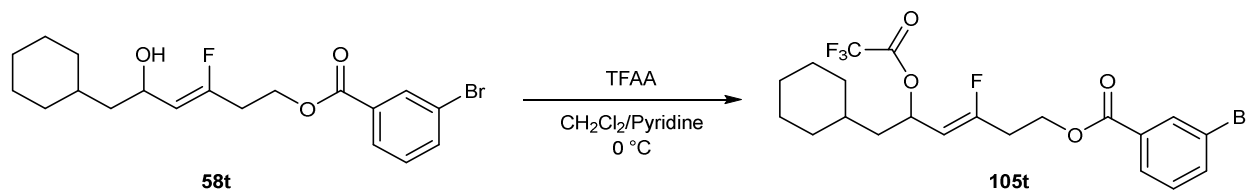
¹³C-NMR: 75 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 164.5 (CO_2C_{Ar}), 160.3 (d, 1J = 264.1 Hz, CF), 156.8 (d, 2J = 41.7 Hz, $COCF_3$), 136.2 (C_{Arom}), 132.8 (C_{Arom}), 132.4 (C_{Arom}), 130.2 (C_{Arom}), 123.5 (C_{Arom}), 122.9 (C_{Arom}), 115.5 (d, 1J = 286.4 Hz, CF_3), 104.1 (d, 2J = 11.8 Hz, $CHCF$), 76.8 (d, 3J = 5.1 Hz, $COCOCF_3$), 60.5 (CH_2OCOC_{Ar}), 41.4 (C_{Cy}), 31.6 (d, 2J = 26.7 Hz, $CFCH_2$), 28.4 (C_{Cy}), 28.0 (C_{Cy}), 26.2 (C_{Cy}), 25.8 (C_{Cy}), 25.7 (C_{Cy}).

¹⁹F-NMR: 235 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = –75.0 (3F, CF_3), –101.2 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{–1}) = 2930 (m), 2856 (w), 1782 (m), 1726 (s), 1571 (w), 1451 (w), 1424 (w), 1380 (w), 1284 (w), 1255 (m), 1219 (w), 1156 (s), 1083 (w), 1067 (w), 1002 (w), 980 (w), 933 (w), 909 (w), 885 (w), 846 (w), 776 (w), 748 (m), 720 (w), 673 (w), 524 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calc. for C₂₀H₂₁BrF₄O₄Na [M+Na]⁺: 503.0452, found: 503.0455.

(Z)-6-Cyclohexyl-3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroacetoxy)hex-3-en-1-yl 3-bromobenzoate (105t)



Allylic alcohol 58t [M 399.03]	130 mg	0.33 mmol	1.00 eq
TFAA [M 210.03, $\rho = 1.51$]	0.11 mL	0.81 mmol	2.50 eq

(Z)-6-Cyclohexyl-3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroacetoxy)hex-3-en-1-yl 3-bromobenzoate (**105t**) was prepared following general procedure F using 130 mg (Z)-6-cyclohexyl-3-fluoro-5-hydroxyhex-3-en-1-yl 3-bromobenzoate (**58t**) (0.33 mmol), 0.11 mL trifluoroacetic anhydride (0.81 mmol) and 0.30 mL pyridine. The resulting trifluoroacetate **105t** (161 mg, 0.32 mmol, 99%) was obtained as colorless liquid.

TLC: $R_f = 0.18$ (npentane/diethyl ether 30:1).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 8.26 (t, $^4J = 1.7$ Hz, 1H, H_{Arom}), 7.88–7.84 (m, 1H, H_{Arom}), 7.26–7.22 (m, 1H, H_{Arom}), 6.70 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, H_{Arom}), 5.99 (dt, $^3J = 8.9, 7.2$ Hz, 1H, CHOCOCF_3), 4.28 (dd, $^3J = 34.5, 9.2$ Hz, 1H, CHCF), 4.07–3.89 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{OCOC}_{\text{Arom}}$), 1.94 (dt, $^3J = 17.8$ Hz, 6.3 Hz, 1H, CFCH_2), 1.57–1.44 (m, 6H, H_{Cy}), 1.27–0.96 (m, 5H, $H_{\text{Cy}}, H_{\text{Aliph}}$), 0.78–0.67 (m, 2H, H_{Cy}).

$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 164.1 ($\text{CO}_2\text{C}_{\text{Ar}}$), 159.5 (d, $^1J = 264.2$ Hz, CF), 156.4 (d, $^2J = 41.7$ Hz, COCF_3), 135.8 (C_{Arom}), 132.4 (C_{Arom}), 132.0 (C_{Arom}), 129.8 (C_{Arom}), 122.5 (C_{Arom}), 115.0 (d, $^1J = 286.1$ Hz, CF_3), 105.4 (d, $^2J = 15.3$ Hz, CHCF), 71.1 (d, $^3J = 6.1$ Hz, COCOCF_3), 60.1 ($\text{CH}_2\text{OCOC}_{\text{Ar}}$), 41.3 (C_{Cy}), 33.7 (C_{Aliph}), 32.8 (C_{Cy}), 32.7 (C_{Cy}), 31.2 (d, $^2J = 26.7$, CFCH_2), 26.2 (C_{Cy}), 25.9 (2C, C_{Cy}).

$^{19}\text{F-NMR}$: 235 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = –75.1 (3F, CF_3), –101.1 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2924 (m), 2852 (w), 1783 (m), 1724 (s), 1672 (w), 1630 (w), 1570 (w), 1449 (w), 1424 (w), 1380 (w), 1283 (w), 1255 (s), 1219 (w), 1160 (m),

Experimenteller Teil

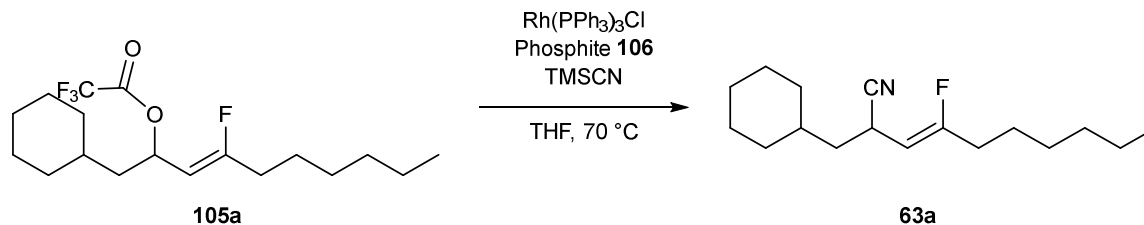
1125 (w), 1082 (w), 1067 (w), 1002 (w), 981 (w), 902 (w), 847 (w), 811 (w), 776 (w), 748 (m), 720 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BrF}_4\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 517.0608, found: 517.0615.

Preparation of nitriles 63

(Z)-2-(Cyclohexylmethyl)-4-fluorodec-3-enenitrile (**63a**)

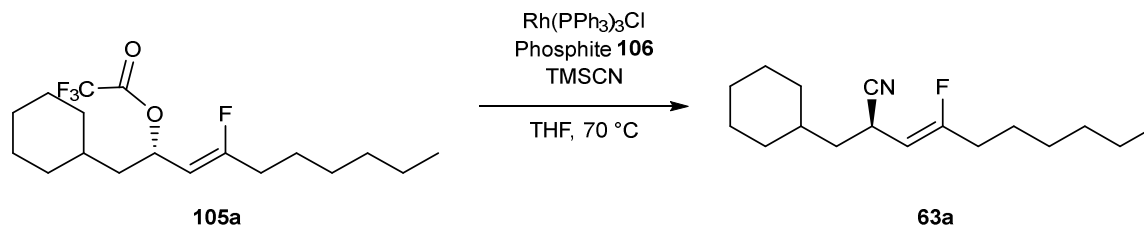
Racemic



$\text{Rh(PPh}_3)_3\text{Cl}$ [M 925.24]	6.60 mg	7.00 μmol	0.05 eq
Phosphite 106 [M 646.94]	18.4 mg	28.0 μmol	0.20 eq
Trifluoroacetate 105a [M 352.41]	50.0 mg	0.14 mmol	1.00 eq
TMSCN [M 99.21, $\rho = 0.78$]	0.09 mL	0.71 mmol	5.00 eq

Racemic (Z)-2-(cyclohexylmethyl)-4-fluorodec-3-enenitrile (**63a**) was prepared following general procedure G using 6.60 mg $\text{Rh(PPh}_3)_3\text{Cl}$ (7.00 μmol), 18.4 mg phosphite **106** (28.0 μmol), 50.0 mg (Z)-1-Cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**105a**) (0.14 mmol) and 0.09 mL TMSCN (0.71 mmol). The reaction mixture was stirred for 4 h at 70 °C. After flash chromatography (*n*-pentane/diethyl ether 70:1) 26.0 mg nitrile **63a** (0.10 mmol, 72% *Z/E* = 11:1) could be obtained as colorless oil.

Asymmetric



$\text{Rh(PPh}_3)_3\text{Cl}$ [M 925.24]	15.6 mg	17.0 μmol	0.20 eq
Phosphite 106 [M 646.94]	44.1 mg	68.0 μmol	0.80 eq
Trifluoroacetate 105a [M 352.41]	30.0 mg	0.09 mmol	1.00 eq

Experimenteller Teil

TMSCN [M 99.21, $\rho = 0.78$] 54.0 μL 0.42 mmol 5.00 eq

Scaemic (Z)-2-(cyclohexylmethyl)-4-fluorodec-3-enenitrile (**63a**) was prepared following general procedure H using 15.6 mg $\text{Rh}(\text{PPh})_3\text{Cl}$ (17.0 μmol), 44.1 mg phosphite **106** (68.0 μmol), 30.0 mg (Z)-1-Cyclohexyl-4-fluorodec-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**105a**) (0.09 mmol, 97% *ee*) and 54.0 μL TMSCN (0.42 mmol). The reaction mixture was stirred for 3 h at 70 °C. After flash chromatography (*n*pentane/diethyl ether 70:1) 17.3 mg nitrile **63a** (65.0 μmol , 77%, *Z/E* = 11:1, *ee* = 86%) could be obtained as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.72$ (*n*pentane/diethyl ether 10:1).

¹H-NMR: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 4.19 (dd, $^3J = 34.5, 9.4$ Hz, 1H, *CHCF*), 3.58–3.50 (m, 1H, *CHCN*), 1.85–1.73 (m, 2H, *CFCH*₂), 1.57–1.49 (m, 5H, *H*_{Cy}, *H*_{Aliph}), 1.43–1.00 (m, 11H, *H*_{Cy}, *H*_{Aliph}), 0.87 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, *CH*₃), 0.69–0.56 (m, 2H, *H*_{Cy}).

¹³C-NMR: 75 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 162.7 (d, $^1J = 260.9$ Hz, *CF*), 120.5 (*CN*), 101.6 (d, $^2J = 14.2$ Hz, *CHCF*), 40.9 (*C*_{Cy}*CH*₂), 32.9 (*C*_{Cy}), 32.7 (*C*_{Cy}), 31.7 (d, $^2J = 25.9$ Hz, *CFCH*₂), 28.7 (*C*_{Aliph}), 26.6 (*C*_{Cy}), 26.3 (2*C*, *C*_{Cy}), 26.0 (d, $^3J = 1.3$ Hz, *C*_{Aliph}), 24.0 (d, $^3J = 6.6$ Hz, *CHCN*), 22.9 (*C*_{Aliph}), 14.2 (*CH*₃).

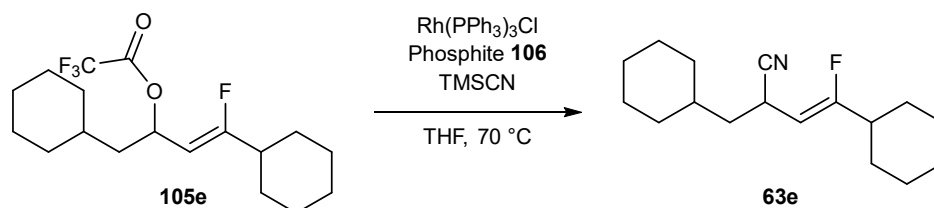
¹⁹F-NMR: 235 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = –102.9 (*CF*).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2924 (s), 2854 (m), 2240 (w), 1705 (m), 1449 (m), 1377 (w), 1331 (w), 1262 (w), 1240 (w), 1207 (w), 1181 (w), 1156 (w), 1131 (w), 1106 (w), 1074 (w), 1022 (w), 965 (w), 880 (w), 816 (w), 726 (w).

HRMS: EI(+); *m/z* calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{FN}$ [*M*]⁺: 265.2206, found: 265.2196.

s.r.: $[\alpha]_{589} = -35.6$ (*c* = 0.4; ethyl acetate).

GC: Method: 100 °C → 0.1 K/min to 135 °C, 40 min 135 °C → 0.1 K/min to 165 °C. Total time 690 min.; enantiomers A & B: *t*_R(A) = 288.66 min, *t*_R(B) = 292.41 min.

(Z)-4-Cyclohexyl-2-(cyclohexylmethyl)-4-fluorobut-3-enenitrile (63e)

Rh(PPh ₃) ₃ Cl [M 925.24]	6.60 mg	7.00 μmol	0.05 eq
Phosphite 106 [M 646.94]	18.5 mg	29.0 μmol	0.20 eq
Trifluoroacetate 105e [M 350.40]	50.0 mg	0.14 mmol	1.00 eq
TMSCN [M 99.21, ρ = 0.78]	0.09 mL	0.71 mmol	5.00 eq

(Z)-4-Cyclohexyl-2-(cyclohexylmethyl)-4-fluorobut-3-enenitrile (**63e**) was prepared following general procedure G using 6.60 mg Rh(PPh)₃Cl (7.00 μmol), 18.5 mg phosphite **106** (29.0 μmol), 50.0 mg (Z)-1,4-Dicyclohexyl-4-fluorobut-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**105e**) (0.14 mmol) and 0.09 mL TMSCN (0.71 mmol). The reaction mixture was stirred for 6 h at 70 °C. After flash chromatography (*n*pentane/toluene 10:1 → 5:1) 25.0 mg nitrile **63e** (0.10 mmol, 66%, *Z/E* > 25:1) could be obtained as colorless oil.

TLC: R_f = 0.68 (*n*pentane/diethyl ether 10:1).

¹H-NMR: 300 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 4.25 (dd, ³*J* = 35.3, 9.4 Hz, 1H, *CHCF*), 3.60–3.50 (m, 1H, *CHCN*), 1.82–1.69 (m, 1H, *H_{Cy}*), 1.58–1.28 (m, 12H, *H_{Cy}*, *H_{Aliph}*), 1.21–0.94 (m, 9H, *H_{Cy}*), 0.73–0.54 (m, 2H, *H_{Cy}*).

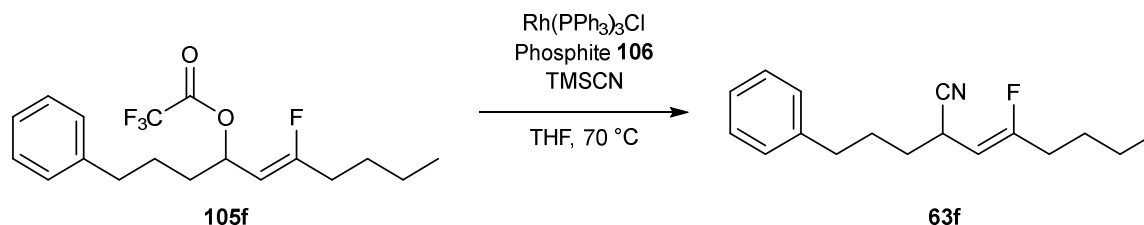
¹³C-NMR: 75 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 166.5 (d, ¹*J* = 262.2 Hz, CF), 120.7 (CN), 99.8 (d, ²*J* = 14.4 Hz, *CHCF*), 41.0 (C_{Cy}CH₂), 40.4 (d, ²*J* = 24.2 Hz, CF C_{Cy}), 35.5 (C_{Cy}), 33.0 (C_{Cy}), 32.7 (C_{Cy}), 29.7 (2C, C_{Cy}), 26.6 (C_{Cy}), 26.3 (2C, C_{Cy}), 26.0 (C_{Cy}), 25.8 (2C, C_{Cy}), 24.0 (d, ³*J* = 7.1 Hz, *CHCN*).

¹⁹F-NMR: 235 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = –107.5 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{–1}) = 2924 (s), 2853 (m), 2240 (w), 1700 (m), 1449 (m), 1374 (w), 1331 (w), 1288 (w), 1261 (w), 1204 (w), 1178 (w), 1158 (w), 1127 (w), 1076 (w), 1051 (w), 999 (w), 965 (w), 897 (w), 839 (w), 812 (w), 685 (w), 458 (w).

HRMS: EI(+); m/z calc. for $C_{17}H_{26}FN$ $[M]^+$: 263.2049, found: 263.2069.

(Z)-4-Fluoro-2-(3-phenylpropyl)oct-3-enenitrile (63f)



Rh(PPh ₃) ₃ Cl [M 925.24]	6.70 mg	7.00 μmol	0.05 eq
Phosphite 106 [M 646.94]	18.7 mg	29.0 μmol	0.20 eq
Trifluoroacetate 105f [M 346.37]	50.0 mg	0.14 mmol	1.00 eq
TMSCN [M 99.21, $\rho = 0.78$]	0.09 mL	0.72 mmol	5.00 eq

(Z)-4-Fluoro-2-(3-phenylpropyl)oct-3-enenitrile (**63f**) was prepared following general procedure G using 6.70 mg Rh(PPh₃)₃Cl (7.00 μmol), 18.7 mg phosphite **106** (29.0 μmol), 50.0 mg (Z)-6-Fluoro-1-phenyldec-5-en-4-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**105f**) (0.14 mmol) and 0.09 mL TMSCN (0.72 mmol). The reaction mixture was stirred for 3 h at 70 °C. After flash chromatography (*n*-pentane/diethyl ether 60:1) 32.0 mg nitrile **63f** (0.12 mmol, 86%, *Z/E* = 9:1) could be obtained as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.35$ (*n*-pentane/diethyl ether 10:1).

¹H-NMR: 300 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 7.17–7.04 (m, 3H, H_{Arom}), 7.03–6.93 (m, 2H, H_{Arom}), 4.05 (dd, $^3J = 34.4, 9.4$ Hz, 1H, $CHCF$), 3.26 (dt, $^3J = 9.4, 7.3$ Hz, 1H, $CHCN$), 2.27 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, $C_{Ar}CH_2$), 1.77–1.64 (m, 2H, $CFCH_2$), 1.55–0.92 (m, 8H, H_{Aliph}), 0.72 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3).

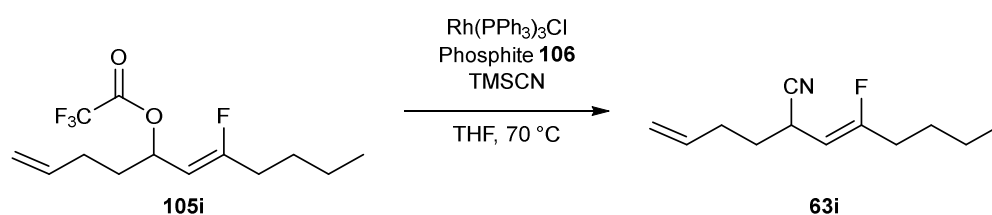
¹³C-NMR: 75 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 162.8 (d, $^1J = 261.2$ Hz, CF), 141.7 (C_{Arom}), 128.8 (2C, C_{Arom}), 128.7 (2C, C_{Arom}), 126.4 (C_{Arom}), 120.3 (CN), 101.0 (d, $^2J = 14.1$ Hz, $CHCF$), 35.2 (C_{Aliph}), 32.8 (C_{Aliph}), 31.4 (d, $^2J = 25.9$ Hz, $CFCH_2$), 28.6 (C_{Aliph}), 28.0 (d, $^3J = 1.3$ Hz, C_{Aliph}), 26.2 (d, $^3J = 6.5$ Hz, $CHCN$), 22.1 (C_{Aliph}), 13.8 (CH_3).

^{19}F -NMR: 235 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = -102.3 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3063 (w), 3027 (w), 2955 (w), 2931 (m), 2864 (w), 2240 (w), 1705 (m), 1603 (w), 1495 (w), 1455 (m), 1379 (w), 1332 (w), 1267 (w), 1179 (w), 1138 (w), 1081 (w), 1031 (w), 966 (w), 893 (w), 869 (w), 828 (w), 747 (m), 699 (s), 566 (w), 494 (w).

HRMS: EI(+); m/z calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FN}$ $[\text{M}]^+$: 259.1736, found: 259.1739.

(Z)-2-(But-3-en-1-yl)-4-fluorooct-3-enenitrile (63i)



$\text{Rh(PPh}_3)_3\text{Cl}$ [M 925.24]	8.20 mg	9.00 μmol	0.05 eq
Phosphite 106 [M 646.94]	22.9 mg	35.0 μmol	0.20 eq
Trifluoroacetate 105i [M 282.29]	50.0 mg	0.18 mmol	1.00 eq
TMSCN [M 99.21, $\rho = 0.78$]	0.11 mL	0.89 mmol	5.00 eq

(Z)-2-(But-3-en-1-yl)-4-fluorooct-3-enenitrile (**63i**) was prepared following general procedure B using 8.20 mg $\text{Rh(PPh}_3)_3\text{Cl}$ (9.00 μmol), 22.9 mg phosphite **106** (35.0 μmol), 50.0 mg (Z)-7-Fluoroundeca-1,6-dien-5-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**105i**) (0.18 mmol) and 0.11 mL TMSCN (0.89 mmol). The reaction mixture was stirred for 4 h at 70 °C. After flash chromatography (*n*pentane/diethyl ether 50:1) 29.0 mg nitrile **63i** (0.15 mmol, 84%, *Z/E* = 9:1) could be obtained as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.59$ (*n*pentane/diethyl ether 10:1).

^1H -NMR: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 5.48 (ddt, $^3J = 16.9, 10.2, 6.7$ Hz, 1H, H_{Db}), 4.96–4.88 (m, 2H, H_{Db}), 4.10 (dd, $^3J = 34.4, 9.4$ Hz, 1H, *CHCF*), 3.35–3.23 (m, 1H, *CHCN*), 1.94–1.87 (m, 2H, H_{Aliph}), 1.79–1.68 (m, 2H, H_{Aliph}), 1.48–1.34 (m, 1H,

Experimenteller Teil

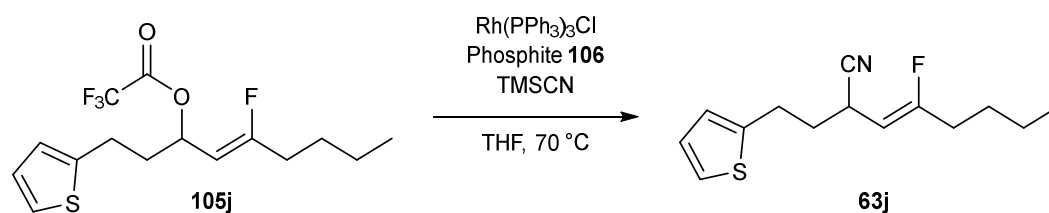
H_{Aliph}), 1.32–1.21 (m, 2H, H_{Aliph}), 1.20–1.00 (m, 4H, H_{Aliph}), 0.73 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C -NMR: 75 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 162.9 (d, $^1J = 261.4$ Hz, CF), 136.5 (C_{Db}), 120.1 (CN), 116.2 (C_{Db}), 100.8 (d, $^2J = 14.2$ Hz, CHCF), 32.6 (C_{Aliph}), 31.4 (d, $^2J = 25.8$ Hz, CFCH₂), 31.0 (C_{Aliph}), 28.0 (d, $^3J = 1.2$ Hz, C_{Aliph}), 25.8 (d, $^3J = 6.6$ Hz, CHCN), 22.1 (C_{Aliph}), 12.8 (CH_3).

^{19}F -NMR: 235 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = –102.1 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{–1}) = 3081 (w), 2959 (w), 2933 (s), 2869 (w), 2241 (w), 1705 (s), 1642 (w), 1455 (m), 1436 (w), 1380 (w), 1332 (w), 1264 (w), 1198 (w), 1160 (m), 1103 (w), 1075 (w), 1049 (w), 993 (m), 967 (w), 917 (s), 870 (w), 825 (w), 746 (w), 647 (w).

(Z)-4-Fluoro-2-(2-(thiophen-2-yl)ethyl)oct-3-enenitrile (**63j**)



$\text{Rh(PPh}_3)_3\text{Cl}$ [M 925.24]	9.60 mg	10.0 μmol	0.05 eq
Phosphite 106 [M 646.94]	26.8 mg	41.0 μmol	0.20 eq
Trifluoroacetate 105j [M 338.36]	70.0 mg	0.21 mmol	1.00 eq
TMSCN [M 99.21, $\rho = 0.78$]	0.13 mL	1.03 mmol	5.00 eq

(Z)-4-Fluoro-2-(2-(thiophen-2-yl)ethyl)oct-3-enenitrile (**63j**) was prepared following general procedure G using 9.60 mg $\text{Rh(PPh}_3)_3\text{Cl}$ (10.0 μmol), 26.8 mg phosphite **106** (41.0 μmol), 70.0 mg (Z)-5-Fluoro-1-(thiophen-2-yl)non-4-en-3-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**105j**) (0.21 mmol) and 0.13 mL TMSCN (1.03 mmol). The reaction mixture was stirred for 18 h at 70 °C. After flash chromatography (*n*pentane/diethyl ether 60:1) 41.0 mg nitrile **63j** (0.16 mmol, 79%, *Z/E* = 10:1) could be obtained as colorless oil.

Experimenteller Teil

TLC: $R_f = 0.44$ (npentane/diethyl ether 10:1).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 6.80 (dd, $^3J = 5.1$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, H_{Arom}), 6.69 (dd, $^3J = 5.1$ Hz, $^4J = 3.5$ Hz, 1H, H_{Arom}), 6.57–6.56 (m, 1H, H_{Arom}), 4.05 (dd, $^3J = 34.5$, 9.4 Hz, 1H, CHCF), 3.33–3.25 (m, 1H, CHCN), 2.62 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{Arom}}\text{CH}_2$), 1.78–1.62 (m, 3H, H_{Aliph}), 1.59–1.46 (m, 1H, H_{Aliph}), 1.18–1.01 (m, 4H, H_{Aliph}), 0.73 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

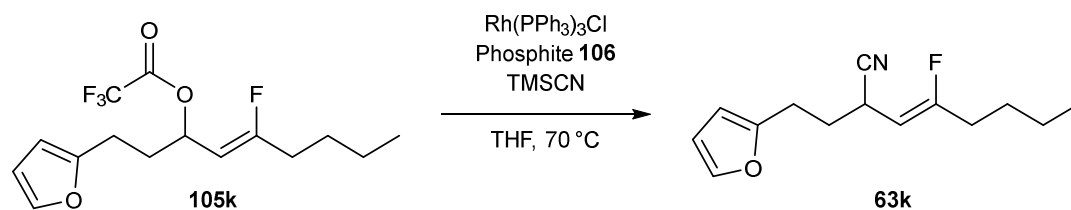
$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 163.1 (d, $^1J = 261.9$ Hz, CF), 142.7 (C_{Arom}), 127.1 (C_{Arom}), 125.2 (C_{Arom}), 123.9 (C_{Arom}), 119.9 (CN), 100.4 (d, $^2J = 14.1$ Hz, CHCF), 35.2 (C_{Aliph}), 31.4 (d, $^2J = 25.7$ Hz, CFCH_2), 28.0 (d, $^3J = 1.4$ Hz, C_{Aliph}), 27.7 (C_{Aliph}), 25.7 (d, $^3J = 6.6$ Hz, CHCN), 22.1 (C_{Aliph}), 13.8 (CH_3).

$^{19}\text{F-NMR}$: 235 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = -101.3 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2958 (m), 2931 (w), 2868 (w), 2241 (w), 1704 (m), 1493 (w), 1453 (w), 1380 (w), 1364 (w), 1331 (w), 1310 (w), 1270 (w), 1247 (w), 1186 (w), 1158 (w), 1080 (w), 1042 (w), 1015 (w), 965 (w), 892 (w), 850 (w), 826 (m), 744 (w), 694 (s), 541 (w), 488 (w).

HRMS: EI(+); m/z calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{FNS}$ $[\text{M}]^+$: 251.1144, found: 251.1145.

(Z)-4-Fluoro-2-(2-(furan-2-yl)ethyl)oct-3-enenitrile (63k)



$\text{Rh(PPh}_3)_3\text{Cl}$ [M 925.24]	7.20 mg	8.00 μmol	0.05 eq
Phosphite 106 [M 646.94]	20.1 mg	31.0 μmol	0.20 eq
Trifluoroacetate 105k [M 322.30]	50.0 mg	0.16 mmol	1.00 eq
TMSCN [M 99.21, $\rho = 0.78$]	0.10 mL	0.78 mmol	5.00 eq

Experimenteller Teil

(*Z*)-4-Fluoro-2-(2-(furan-2-yl)ethyl)oct-3-enenitrile (**63k**) was prepared following general procedure G using 7.20 mg Rh(PPh)₃Cl (8.00 μmol), 20.1 mg phosphite **106** (31.0 μmol), 50.0 mg (*Z*)-5-Fluoro-1-(thiophen-2-yl)non-4-en-3-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**105k**) (0.16 mmol) and 0.10 mL TMSCN (0.78 mmol). The reaction mixture was stirred for 18 h at 70 °C. After flash chromatography (*n*pentane/diethyl ether 50:1) 27.0 mg nitrile **63k** (0.12 mmol, 75%, *Z/E* = 8:1) could be obtained as colorless oil.

TLC: R_f = 0.56 (*n*pentane/diethyl ether 10:1).

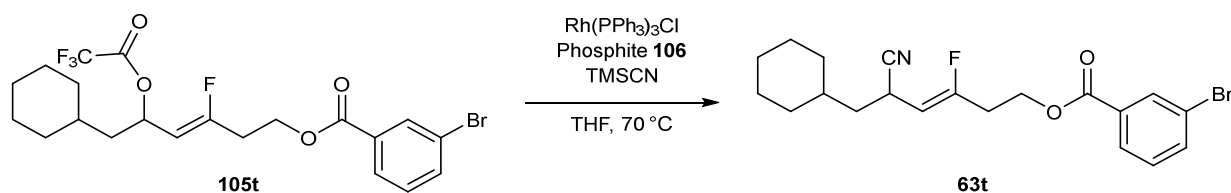
¹H-NMR: 300 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 7.06–7.05 (m, 1H, H_{Arom}), 6.05 (dd, 3J = 3.1, 1.9 Hz, 1H, H_{Arom}), 5.81–5.80 (m, 1H, H_{Arom}), 4.05 (dd, 3J = 34.3, 9.3 Hz, 1H, $CHCF$), 3.33–3.25 (m, 1H, $CHCN$), 2.47 (t, 3J = 7.6 Hz, 2H, $C_{Arom}CH_2$), 1.79–1.44 (m, 4H, H_{Aliph}), 1.20–0.98 (m, 4H, H_{Aliph}), 0.72 (t, 3J = 7.1 Hz, 3H, CH_3).

¹³C-NMR: 75 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 163.1 (d, 1J = 261.9 Hz, CF), 153.9 (C_{Arom}), 141.6 (C_{Arom}), 119.9 (CN), 110.5 (C_{Arom}), 106.2 (C_{Arom}), 100.4 (d, 2J = 14.0 Hz, $CHCF$), 31.8 (C_{Aliph}), 31.4 (d, 2J = 25.6 Hz, $CFCH_2$), 28.0 (d, 3J = 1.4 Hz, C_{Aliph}), 25.8 (d, 3J = 6.6 Hz, $CHCN$), 25.4 (C_{Aliph}), 22.1 (C_{Aliph}), 13.8 (CH_3).

¹⁹F-NMR: 235 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = –101.5 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{–1}) = 2959 (m), 2933 (w), 2871 (w), 2241 (w), 1704 (m), 1598 (w), 1508 (w), 1455 (w), 1433 (w), 1380 (w), 1344 (w), 1265 (w), 1212 (w), 1147 (m), 1105 (w), 1076 (w), 1006 (m), 964 (w), 923 (w), 885 (w), 865 (w), 804 (m), 732 (s), 599 (m), 539 (w).

HRMS: EI(+); m/z calc. for C₁₄H₁₈FNO [M]⁺: 235.1372, found: 235.1368.

(Z)-5-Cyano-6-cyclohexyl-3-fluorohex-3-en-1-yl 3-bromobenzoate (63t)

$\text{Rh(PPh}_3)_3\text{Cl}$ [M 925.24]	18.7 mg	20.0 μmol	0.20 eq
Phosphite 106 [M 646.94]	52.2 mg	81.0 μmol	0.80 eq
Trifluoroacetate 105t [M 495.31]	50.0 mg	0.10 mmol	1.00 eq
TMSCN [M 99.21, $\rho = 0.78$]	0.06 mL	0.50 mmol	5.00 eq

(Z)-5-Cyano-6-cyclohexyl-3-fluorohex-3-en-1-yl 3-bromobenzoate (**63t**) was prepared following general procedure H using 18.7 mg $\text{Rh(PPh}_3)_3\text{Cl}$ (20.0 μmol), 52.2 mg phosphite **106** (81.0 μmol), 50.0 mg (Z)-6-Cyclohexyl-3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroacetoxy)hex-3-en-1-yl 3-bromobenzoate (**105t**) (0.10 mmol) and 0.06 mL TMSCN (0.50 mmol). The reaction mixture was stirred for 1 h at 70 °C. After flash chromatography (*npentane*/diethyl ether 5:1) 27.0 mg nitrile **63t** (0.07 mmol, 65%, *Z/E* = 20:1) could be obtained as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.12$ (*npentane*/diethyl ether 10:1).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 8.25 (t, $^4J = 1.7$ Hz, 1H, H_{Arom}), 7.89–7.86 (m, 1H, H_{Arom}), 7.25–7.22 (m, 1H, H_{Arom}), 6.71 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, H_{Arom}), 4.13 (dd, $^3J = 32.1$, 7.4 Hz, 1H, CHCF), 4.08–3.91 (m, 2H, CH_2OCO), 3.45 (dt, $^3J = 9.3$, 7.9 Hz, 1H, CHCN), 1.95 (dt, $^3J = 18.2$, 6.2 Hz, 2H, CFCH_2), 1.54–1.42 (m, 5H, H_{Cy} , H_{Aliph}), 1.35–1.18 (m, 2H, H_{Cy}), 1.11–0.94 (m, 4H, H_{Cy}), 0.66–0.52 (m, 2H, H_{Cy}).

$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 164.1 (CO₂), 158.2 (d, $^1J = 260.7$ Hz, CF), 135.8 (C_{Arom}), 132.5 (2C, C_{Arom}), 132.0 (C_{Arom}), 129.9 (C_{Arom}), 122.5 (C_{Arom}), 119.7 (CN), 103.6 (d, $^2J = 13.2$ Hz, CHCF), 60.2 (CH_2OCO), 40.2 ($\text{C}_{\text{Cy}}\text{CH}_2$), 34.8 (C_{Cy}), 32.5 (C_{Cy}), 32.2 (C_{Cy}), 31.1 (d, $^2J = 26.7$ Hz, CFCH_2), 26.2 (C_{Cy}), 25.8 (2C, C_{Cy}), 23.6 (d, $^3J = 6.2$ Hz, CHCN).

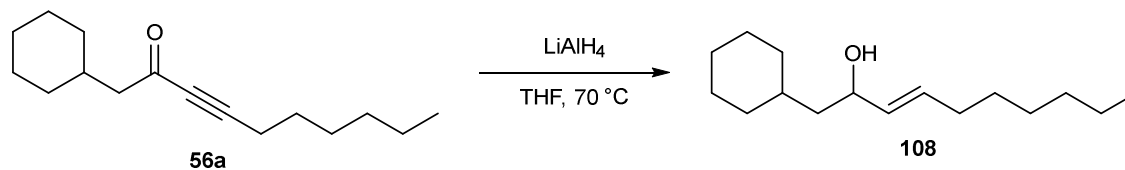
Experimenteller Teil

^{19}F -NMR: 235 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = -105.1 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2923 (m), 2851 (w), 2240 (w), 1723 (s), 1570 (w), 1470 (w), 1449 (w), 1423 (w), 1381 (w), 1281 (w), 1251 (s), 1205 (w), 1182 (w), 1158 (w), 1122 (m), 1082 (w), 1067 (w), 1000 (w), 884 (w), 811 (w), 746 (s), 718 (m), 673 (w), 651 (w), 484 (w), 422 (w).

HRMS: EI(+); m/z calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrFNO}_2$ $[\text{M}]^+$: 407.0896, found: 407.0895.

Preparation of nonfluorinated nitriles 110 & 111

(E)-1-Cyclohexyldec-3-en-2-ol (108)

LiAlH ₄ [M 37.95]	162 mg	4.27 mmol	2.00 eq
Ynone 56a [M 234.38]	500 mg	2.13 mmol	1.00 eq

162 mg LiAlH₄ (4.27 mmol, 2.00 eq) were dissolved in THF (8.00 mL) and cooled to 0 °C. A solution of 500 mg ynone **56a** (2.13 mmol, 1.00 eq) in THF (2.00 mL) was added dropwise. The reaction was stirred for 30 min at rt and was then heated to 70 °C for 18 h. The reaction was cooled to 0 °C and quenched dropwise with H₂O (2.00 mL). NaOH (1 M, 2.00 mL) was added and the mixture was stirred for 30 min. It was filtered over a short pad of silica and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl solution (10 mL) and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*pentane/diethyl ether 5:1) providing 373 mg (*E*)-1-cyclohexyldec-3-en-2-ol **108** (1.56 mmol, 73%) as a colorless liquid.

TLC: R_f = 0.15 (*n*pentane/diethyl ether 10:1).

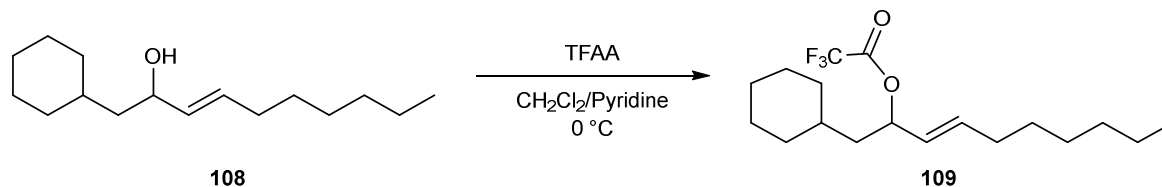
¹H-NMR: 300 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 5.60–5.41 (m, 2H, *H*_{Db}), 4.12–4.06 (m, 1H, *CHOH*), 1.97 (dd, ³*J* = 13.4, 6.5 Hz, 2H, *CH*₂*COH*), 1.81–1.45 (m, 7H, *H*_{Cy}, *H*_{Aliph}), 1.36–1.06 (m, 12H, *H*_{Cy}, *H*_{Aliph}), 0.90 (t, ³*J* = 6.7 Hz, 3H, *CH*₃), 0.97–0.80 (m, 2H, *H*_{Cy}).

¹³C-NMR: 75 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 134.8 (*C*_{Db}), 130.9 (*C*_{Db}), 70.6 (*COH*), 45.8 (*CH*₂*CO*), 34.4 (*C*_{Cy}), 34.3 (*C*_{Cy}), 33.5 (*C*_{Aliph}), 32.1 (*C*_{Aliph}), 29.7 (*C*_{Aliph}), 29.2 (*C*_{Aliph}), 27.0 (*C*_{Cy}), 26.8 (*C*_{Cy}), 26.7 (*C*_{Cy}), 23.1 (*C*_{Aliph}), 14.3 (*CH*₃).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3338 (w), 2955 (w), 2920 (s), 2851 (m), 1669 (w), 1448 (m), 1378 (w), 1348 (w), 1264 (w), 1202 (w), 1142 (w), 1041 (w), 1019 (w), 966 (s), 889 (w), 845 (w), 827 (w), 724 (w), 593 (w).

HRMS: ESI(+); m/z calc. for $C_{16}H_{30}ONa$ $[M+Na]^+$: 261.2189, found: 261.2197.

(*E*)-1-Cyclohexyldec-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (109**)**



Allylic alcohol **108** [M 238.42] 153 mg 0.64 mmol 1.00 eq

TFAA [M 210.03, $\rho = 1.51$] 0.22 mL 1.60 mmol 2.50 eq

(*E*)-1-Cyclohexyldec-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**109**) was prepared following general procedure F using 153 mg (*E*)-1-cyclohexyldec-3-en-2-ol (**108**) (0.64 mmol), 0.22 mL trifluoroacetic anhydride (1.60 mmol) and 0.50 mL pyridine. The resulting trifluoroacetate **109** (210 mg, 0.63 mmol, 98%) was obtained as colorless liquid. Compound **109** is too unstable for mass spectrometry analysis.

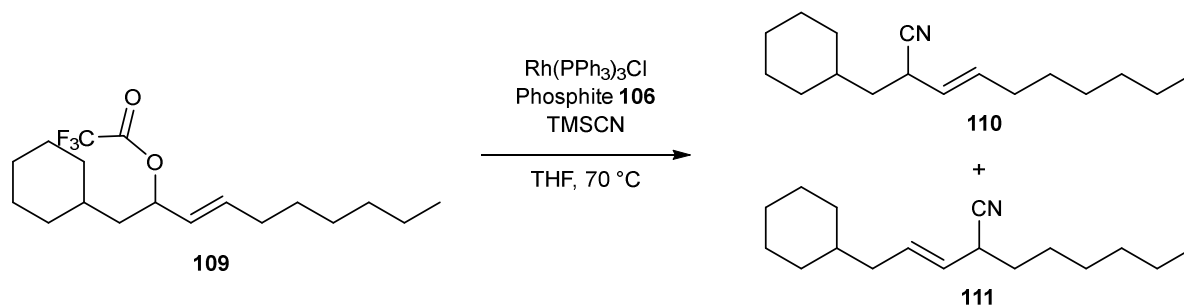
TLC: $R_f = 0.89$ (*n*pentane/diethyl ether 10:1).

1H -NMR: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 5.69 (dt, $^3J = 14.8, 6.8$ Hz, 1H, H_{Db}), 5.47 (dd, $^3J = 14.5, 7.6$ Hz, 1H, H_{Db}), 5.27–5.20 (m, 1H, $CHOCOCF_3$), 1.84–1.78 (m, 2H, CH_2CO), 1.60–1.48 (m, 6H, H_{Cy} , H_{Aliph}), 1.35–1.04 (m, 13H, H_{Cy} , H_{Aliph}), 0.89 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 0.80–0.68 (m, 2H, H_{Cy}).

^{13}C -NMR: 75 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 157.4 ($COCF_3$), 137.9 (C_{Db}), 126.9 (C_{Db}), 115.5 (d, $^1J = 286.3$ Hz, CF_3), 78.9 ($COCOCF_3$), 41.7 (CH_2CO), 34.1 (C_{Aliph}), 33.3 (C_{Cy}), 33.2 (C_{Cy}), 32.4 (C_{Cy}), 31.9 (C_{Aliph}), 29.0 (C_{Aliph}), 28.9 (C_{Aliph}), 26.6 (C_{Cy}), 26.4 (2C, C_{Cy}), 23.0 (C_{Aliph}), 14.3 (CH_3).

^{19}F -NMR: 235 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = -75.29 (CF_3).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2925 (m), 2855 (w), 1779 (m), 1670 (w), 1450 (w), 1380 (w), 1351 (w), 1217 (m), 1153 (s), 967 (w), 951 (w), 903 (w), 872 (w), 810 (w), 776 (w), 730 (w), 524 (w).

(*E*)-2-(Cyclohexylmethyl)dec-3-enenitrile (110) & (*E*)-2-(3-Cyclohexylprop-1-en-1-yl)-octane-nitrile (111)

Rh(PPh ₃) ₃ Cl [M 925.24]	27.7 mg	0.03 mmol	0.20 eq
Phosphite 106 [M 646.94]	77.4 mg	0.12 mmol	0.80 eq
Trifluoro acetate 109 [M 334.42]	50.0 mg	0.15 mmol	1.00 eq
TMSCN [M 99.21, $\rho = 0.78$]	0.10 mL	0.75 mmol	5.00 eq

(*E*)-2-(Cyclohexylmethyl)dec-3-enenitrile (**110**) & (*E*)-2-(3-cyclohexylprop-1-en-1-yl) octane-nitrile (**111**) were prepared following general procedure H using 27.7 mg Rh(PPh)₃Cl (0.03 mmol), 77.4 mg phosphite **106** (0.12 mmol), 50.0 mg (*E*)-1-cyclohexyldec-3-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**109**) (0.15 mmol) and 0.10 mL TMSCN (0.75 mmol). After flash chromatography on silica (*n*pentane/toluene 5:1) an unseparable mixture of 21 mg (*E*)-2-(cyclohexylmethyl)dec-3-enenitrile (**110**) (0.08 mmol, 56%, *E/Z* = 15:1) & 9.0 mg (*E*)-2-(3-cyclohexylprop-1-en-1-yl)octanenitrile (**111**) (0.04 mmol, 26%, *E/Z* = 15:1) was isolated as colorless liquid.

TLC: $R_f = 0.74$ (*n*pentane/diethyl ether 10:1).

¹H-NMR: 300 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 5.72–5.62 (m, 1H(99) + 1H(100), H_{Db}), 5.06–4.95 (m, 1H(99) + 1H(100), H_{Db}), 2.89–2.82 (m, 1H(100), $CHCN$), 2.70–2.64 (m, 1H(99), $CHCN$), 1.85–1.81 (m, 2H(100), $C_{Cy}CH_2$), 1.76 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 2H(99), $C_{Cy}CH_2$), 1.69–1.49 (m, 5H(99) + 5H(100), H_{Cy} , H_{Aliph}), 1.37–1.01 (m, 14H(99) + 14H(100), H_{Cy} , H_{Aliph}), 0.89 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3H(100), CH_3), 0.86 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H(99), CH_3), 0.80–0.55 (m, 2H(99) + 2H(100), H_{Cy}).

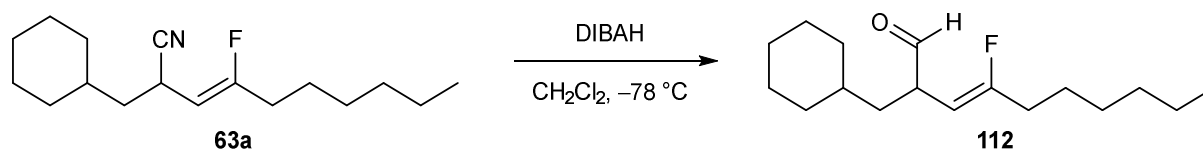
¹³C-NMR: 75 MHz, C₆D₆; δ (ppm) = 134.3 (C(100), C_{Db}), 132.9 (C(99), C_{Db}), 125.7 (C(99), C_{Db}), 125.0 (C(100), C_{Db}), 120.6 (C(100), CN), 120.4 (C(99), CN), 41.1 (C(99),

Experimenteller Teil

C_{Cy}CH₂), 40.4 (C(100), C_{Cy}CH₂), 37.8 (C(99), C_{Aliph}), 35.3 (C(100), C_{Aliph}), 34.3 (C(99), C_{Aliph}), 33.6 (C(99), C_{Cy}), 33.3 (2 x C(99), C_{Cy}), 33.3 (C(100), C_{Aliph}), 32.7 (C(100), C_{Cy}), 32.4 (C(100), C_{Cy}), 32.0 (C(100), C_{Cy}), 31.9 (C(99), C_{Aliph}), 31.8 (C(100), C_{Aliph}), 29.2 (C(100), C_{Aliph}), 29.1 (C(100), CHCN), 29.0 (C(99), CHCN), 27.0 (C(99), C_{Aliph}), 26.8 (C(99), C_{Cy}), 26.7 (C(100), C_{Cy}), 37.8 (C(99), C_{Aliph}), 26.6 (2 x C(99), C_{Cy}), 26.3 (C(100), C_y), 26.2 (C(100), C_{Cy}), 23.0 (C(100), C_{Aliph}), 22.9 (C(99), C_{Aliph}), 14.3 (C(100), CH₃), 14.2 (C(99), CH₃).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2922 (s), 2852 (m), 2239 (w), 1448 (m), 1377 (w), 1348 (w), 1264 (w), 969 (m), 936 (w), 891 (w), 845 (w), 725 (w).

HRMS: EI(+); m/z calc. for C₁₇H₂₉N [M]⁺: 247.2298, found: 247.2300.

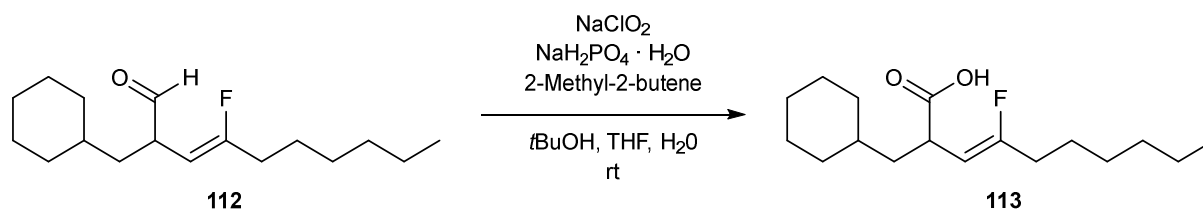
Preparation of carboxylic acid **113****(Z)-2-(Cyclohexylmethyl)-4-fluorodec-3-enal (112)**

Nitril 63a [M 265.42]	50.0 mg	0.19 mmol	1.00 eq
DIBAH [1.0 M in cyclohexane]	0.28 mL	0.28 mmol	1.50 eq

50.0 mg Nitrile **63a** (0.19 mmol, 1.00 eq) were dissolved in anhydrous CH_2Cl_2 (1.00 mL) and the solution was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$. 0.28 mL DIBAH (0.28 mmol, 1.50 eq) were added and the mixture was stirred for 30 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. It was quenched with H_2O (2 mL) and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*pentane/diethyl ether 30:1) providing the desired aldehyde **112** (25.0 mg, 0.09 mmol, 50%) as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.74$ (*n*pentane/diethyl ether 10:1).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 9.38 (s, 1H, COH), 4.22 (dd, $^3J = 37.2, 9.5$ Hz, 1H, CHCF), 3.48–3.40 (m, 1H, CHCOH), 2.00–1.88 (m, 2H, CFCH₂), 1.73–1.50 (m, 6H, H_{Cy} , H_{Aliph}), 1.38–1.04 (m, 13H, H_{Cy} , H_{Aliph}), 0.86 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃), 0.81–0.66 (m, 2H, H_{Cy}).

(Z)-2-(cyclohexylmethyl)-4-fluorodec-3-enoic acid (113)

Aldehyde 112 [M 268.42]	23.0 mg	86.0 μmol	1.00 eq
2-Methyl-2-butene [M 30.13; $\rho = 0.66$]	31.0 μL	0.69 mmol	8.00 eq
NaClO_2 [M 90.44]	15.5 mg	0.17 mmol	2.00 eq
NaH_2PO_4 [M 137.90]	59.1 mg	0.43 mmol	5.00 eq

23 mg Aldehyde **112** (86.0 μmol , 1.00 eq) were dissolved in *t*BuOH (0.5 mL) and THF (0.5 mL) and 31.0 μL 2-methyl-2-butene (0.69 mmol, 8.00 eq) were added. A solution of 15.5 mg NaClO_2 (0.17 mmol, 2.00 eq) and 59.1 mg $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.43 mmol, 5.00 eq) in H_2O (0.5 mL) was added and the reaction was stirred for 1.5 h at rt. A saturated aqueous NH_4Cl -solution (3 mL) was added and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*pentane/diethyl ether 5:1) providing the desired acid **113** (24.0 mg, 84.0 μmol , 98%) as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.48$ (*n*pentane/diethyl ether 2:1).

$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 4.61 (dd, $^3J = 36.0$, 9.8 Hz, 1H, CHCF), 3.94–3.85 (m, 1H, CHCO_2H), 1.99–1.87 (m, 2H, CFCH_2), 1.80–1.41 (m, 8H, H_{Cy} , H_{Aliph}), 1.39–1.28 (m, 3H, H_{Cy} , H_{Aliph}), 1.24–0.98 (m, 8H, H_{Cy} , H_{Aliph}), 0.86 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 0.81–0.71 (m, 2H, H_{Cy}).

$^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = 181.6 (CO_2H), 161.8 (d, $^1J = 257.9$ Hz, CF), 103.7 (d, $^2J = 14.3$ Hz, CHCF), 40.7 (C_{CyCH_2}), 38.9 (d, $^3J = 4.62$ Hz, CHCO_2H), 35.6 (C_{Cy}), 33.7 (C_{Cy}), 32.8 (C_{Cy}), 32.1 (d, $^2J = 26.9$ Hz, CFCH_2), 31.8 (C_{Aliph}), 28.8

Experimenteller Teil

(C_{Cy}), 26.8 (C_{Cy}), 26.5 (d, $^3J = 8.4$ Hz, C_{Aliph}), 26.3 (C_{Cy}), 22.9 (C_{Aliph}), 20.2 (C_{Aliph}), 14.2 (CH_3).

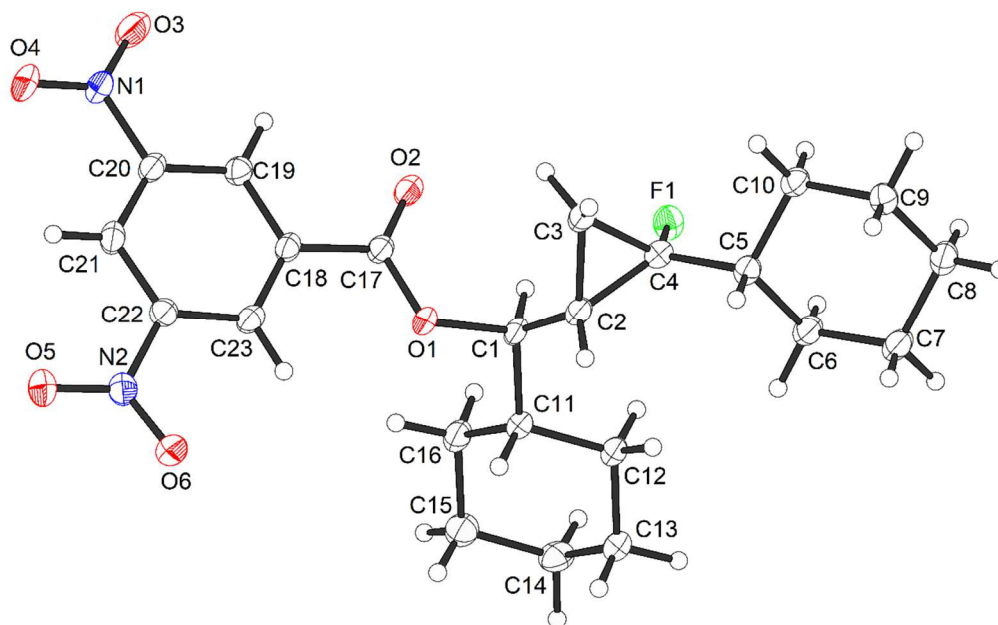
^{19}F -NMR: 235 MHz, C_6D_6 ; δ (ppm) = -105.33 (CF).

FT-IR: Film; $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2974 (s), 2903 (w), 1734 (s), 1474 (w), 1441 (w), 1305 (m), 1246 (w), 1200 (w), 1175 (w), 1096 (w), 957 (w), 901 (w), 879 (w), 835 (w), 739 (w), 702 (w), 543 (w), 445 (w).

HRMS: EI(+); m/z calc. for $C_{17}H_{29}FO_2$ $[M]^+$: 283.2079, found: 283.2087.

7 Kristallographische Daten

(rac)-Cyclohexyl(2-cyclohexyl-2-fluorocyclopropyl)methyl 3,5-dinitro-benzoate 79



Crystal Data:

Habitus, colour	needle, colourless	
Crystal size	0.42 x 0.04 x 0.04 mm ³	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 ₁ /n	Z = 4
Unit cell dimensions	a = 16.6843(8) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 5.1254(2) Å	$\beta = 97.120(4)^\circ$.
	c = 25.6398(14) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	2175.65(18) Å ³	
Cell determination	34542 peaks with Theta 3.0 to 72.5°.	
Empirical formula	C ₂₃ H ₂₉ F N ₂ O ₆	
Moiety formula	C ₂₃ H ₂₉ F N ₂ O ₆	
Formula weight	448.48	
Density (calculated)	1.369 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.874 mm ⁻¹	
F(000)	952	

Kristallographische Daten

Data collection:

Diffractometer type	STOE STADIVARI
Wavelength	1.54186 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.999 to 72.308°.
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 20, -6 ≤ k ≤ 6, -31 ≤ l ≤ 30
Data collection software	X-Area Pilatus3_SV 1.31.127.0 (STOE, 2016)
Cell refinement software	X-Area Recipe 1.33.0.0 (STOE, 2015)
Data reduction software	X-Area Integrate 1.71.0.0 (STOE, 2016) X-Area LANA 1.68.2.0 (STOE, 2016)

Solution and refinement:

Reflections collected	38673
Independent reflections	4213 [R(int) = 0.0916]
Completeness to theta = 67.686°	99.4 %
Observed reflections	3319 [I > 2σ(I)]
Reflections used for refinement	4213
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.0000 and 0.0689
Largest diff. peak and hole	0.336 and -0.228 e.Å ⁻³
Solution	intrinsic phases
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	calc. positions, constr ref.
Programs used	XT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014) SHELXL-2017/1 (Sheldrick, 2017) DIAMOND (Crystal Impact) ShelXle (Hübschle, Sheldrick, Dittrich, 2011)
Data / restraints / parameters	4213 / 0 / 289
Goodness-of-fit on F ²	1.061
R index (all data)	wR2 = 0.1141
R index conventional [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0418

8 Literaturverzeichnis

- [1] G. W. Gribble, *J. Chem. Educ.* **2004**, *81*, 1441.
- [2] D. B. Harper, D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 123.
- [3] J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432.
- [4] J.S.C. Marais, *Onderstepoort J. Vet. Res.* **1943**, *18*, 203.
- [5] J.S.C. Marais, *Onderstepoort J. Vet. Res.* **1944**, *20*, 67.
- [6] J. Fried, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2273.
- [7] J. Fried, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1455.
- [8] C. Heidelberger, N. K. Chaudhuri, P. Dannebe, D. Mooren, L. Griesbach, R. Duschinsky, R. J. Schnitzer, E. Plevin, J. Scheiner, *Nature* **1957**, *179*, 663.
- [9] D. B. Longley, D. P. Harkin, P. G. Johnston, *Nat. Rev. Cancer* **2003**, *3*, 330.
- [10] J. W. Nawrocki, S. R. Weiss, M. H. Davidson, D. L. Sprecher, S. L. Schwartz, P. J. Lupien, P. H. Jones, H. E. Haber, D. M. Black, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **1995**, *15*, 678.
- [11] P. C. Sharma, A. Jain, S. Jain, R. Pahwa, M. S. Yar, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2010**, *25*, 577.
- [12] S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.
- [13] M. Morgenthaler, E. Schweizer, A. Hoffmann-Röder, F. Benini, R. E. Martin, G. Jaeschke, B. Wagner, H. Fischer, S. Bendels, D. Zimmerli et al., *Chem. Med. Chem* **2007**, *2*, 1100.
- [14] M. Rowley, D. J. Hallett, S. Goodacre, C. Moyes, J. Crawforth, T. J. Sparey, S. Patel, R. Marwood, S. Thomas, L. Hitzel et al., *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1603.
- [15] B. E. Smart, *J. Fluor. Chem.* **2001**, *109*, 3.
- [16] R. T. Jacobs, P. R. Bernstein, L. A. Cronk, E. P. Vacek, L. F. Newcomb, D. Aharony, C. K. Buckner, E. J. Kusner, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1282.

- [17] S. B. Rosenblum, T. Huynh, A. Afonso, H. R. Davis, N. Yumibe, J. W. Clader, D. A. Burnett, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 973.
- [18] N. Chauret, D. Guay, C. Li, S. Day, J. Silva, M. Blouin, Y. Ducharme, J. A. Yergey, D. A. Nicoll-Griffith, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2149.
- [19] M. A. Massa, D. P. Spangler, R. C. Durley, B. S. Hickory, D. T. Connolly, B. J. Witherbee, M. E. Smith, J. A. Sikorski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1625.
- [20] D. V. Santi, T. T. Sakai, *Biochemistry* **1971**, *10*, 3598.
- [21] L. Kürti, B. Czakó, E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *Strategic applications of named reactions in organic synthesis. Background and detailed mechanisms*, Elsevier, Amsterdam, **2019**.
- [22] D. Albanese, D. Landini, M. Penso, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9587.
- [23] J. M. Kremsner, M. Rack, C. Pilger, C. Oliver Kappe, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3665.
- [24] H. Hayashi, H. Sonoda, K. Fukumura, T. Nagata, *Chem. Comm.* **2002**, 1618.
- [25] W. J. Middleton, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574.
- [26] Gauri S. Lal,^{*}, Guido P. Pez, Reno J. Pesaresi, Frank M. Prozonic, and, and Hansong Cheng, *J. Org. Chem.* **1999**, 7048.
- [27] F. Sladojevich, S. I. Arlow, P. Tang, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2470.
- [28] P. Tang, W. Wang, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11482.
- [29] K. K. Laali, V. J. Gettwert, *J. Fluor. Chem.* **2001**, *107*, 31.
- [30] H. G. Lee, P. J. Milner, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5602.
- [31] H. G. Lee, P. J. Milner, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3792.
- [32] D. E. Yerien, S. Bonesi, A. Postigo, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8398.
- [33] R. E. Banks, V. Murtagh, E. Tsiliopoulos, *J. Fluor. Chem.* **1991**, *52*, 389.
- [34] R. E. Banks, *J. Fluor. Chem.* **1998**, *87*, 1.
- [35] T. Umemoto, K. Tomita, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3271.

- [36] R. E. Banks, M. K. Besheesh, S. N. Mohialdin-Khaffaf, I. Sharif, *J. Chem. Soc.* **1996**, 2069.
- [37] S. Stavber, T. S. Pecan, M. Pape, M. Zupan, *Chem. Comm.* **1996**, 2247.
- [38] E. Differding, H. Ofner, *Synlett.* **1991**, 1991, 187.
- [39] G. S. Lal, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2791.
- [40] C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 3216.
- [41] H. Shigehisa, E. Nishi, M. Fujisawa, K. Hiroya, *Org. Lett.* **2013**, 15, 5158.
- [42] G. A. Olah, J. T. Welch, Y. D. Vankar, M. Nojima, I. Kerekes, J. A. Olah, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3872.
- [43] Y. Xie, P.-W. Sun, Y. Li, S. Wang, M. Ye, Z. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 7097.
- [44] S. K. Mandal, A. K. Ghosh, R. Kumar, B. Zajc, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 3164.
- [45] Q.-Y. Lin, X.-H. Xu, F.-L. Qing, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 8740.
- [46] J. A. Akana, K. X. Bhattacharyya, P. Müller, J. P. Sadighi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7736.
- [47] R. Gauthier, M. Mamone, J.-F. Paquin, *Org. Lett.* **2019**, 21, 9024.
- [48] F. Nahra, S. R. Patrick, D. Bello, M. Brill, A. Obled, D. B. Cordes, A. M. Z. Slawin, D. O'Hagan, S. P. Nolan, *Chem. Cat. Chem* **2015**, 7, 240.
- [49] T. J. O'Connor, F. D. Toste, *ACS catalysis* **2018**, 8, 5947.
- [50] O. E. Okoromoba, J. Han, G. B. Hammond, B. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 14381.
- [51] X. Zeng, S. Liu, G. B. Hammond, B. Xu, *Chemistry* **2017**, 23, 11977.
- [52] Y. Li, X. Liu, D. Ma, B. Liu, H. Jiang, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2683.
- [53] a) J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 4387; b) B. M. Trost, T. J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 292.
- [54] C. G. Frost, J. Howarth, J.M.J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1089.
- [55] B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921.

- [56] J. C. Fiaud, J. Y. Legros, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1907.
- [57] B. W. H. Turnbull, P. A. Evans, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 11463.
- [58] B. M. Trost, D. L. van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395.
- [59] a) B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3215; b) B. M. Trost, L. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1611.
- [60] B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4730.
- [61] Y. Kobayashi, R. Mizojiri, E. Ikeda, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5391.
- [62] Y. Tsuji, T. Kusui, T. Kojima, Y. Sugiura, N. Yamada, S. Tanaka, M. Ebihara, T. Kawamura, *Organometallics* **1998**, 17, 4835.
- [63] B. M. Trost, J. W. Herndon, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6835.
- [64] a) P. A. Evans, D. Uraguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7158; b) P. A. Evans, L. J. Kennedy, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2213.
- [65] P. A. Evans, L. J. Kennedy, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7015.
- [66] C. Breutel, P. S. Pregosin, R. Salzmann, A. Togni, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4067.
- [67] S. Murahashi, Y. Taniguchi, Y. Imada, Y. Tanigawa, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3292.
- [68] K. L. Granberg, J. E. Baeckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6858.
- [69] a) B. M. Trost, R. C. Bunt, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4089; b) H. Rieck, G. Helmchen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 34, 2687.
- [70] I. Minami, I. Shimizu, J. Tsuji, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 296, 269.
- [71] R. Kling, D. Sinou, G. Pozzi, A. Choplin, F. Quignard, S. Busch, S. Kainz, D. Koch, W. Leitner, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9439.
- [72] H. Kurosawa, K. Shiba, K. Hirako, K. Kakiuchi, I. Ikeda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 100, 1099.
- [73] T. Mandai, S. Suzuki, T. Murakami, M. Fujita, M. Kawada, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2987.
- [74] Q. Cheng, H.-F. Tu, C. Zheng, J.-P. Qu, G. Helmchen, S.-L. You, *Chem. Rev.* **2019**, 119, 1855.

- [75] T. Ohmura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15164.
- [76] J. A. Raskatov, M. Jäkel, B. F. Straub, F. Rominger, G. Helmchen, *Chemistry* **2012**, *18*, 14314.
- [77] S. T. Madrahimov, Q. Li, A. Sharma, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14968.
- [78] J. Tsuji, I. Minami, I. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5157.
- [79] B. L. Ashfeld, K. A. Miller, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1321.
- [80] a) D. N. Lawson, J. A. Osborn, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc.* **1966**, 1733; b) H. Pasternak, T. Glowiak, F. Pruchnik, *Inorg. Chim. Acta* **1976**, *19*, 11.
- [81] C. A. Falciola, A. Alexakis, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 3765.
- [82] C. C. Tseng, S. D. Paisley, H. L. Goering, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2884.
- [83] E. S. M. Persson, M. van Klaveren, D. M. Grove, J. E. Bäckvall, G. van Koten, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 351.
- [84] P. Comba, *Modeling of molecular properties*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
- [85] T. Konno, K. Nagata, T. Ishihara, H. Yamanaka, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1768.
- [86] N. Vicart, J. Goré, B. Cazes, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11063.
- [87] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Letters* **1981**, *22*, 3815.
- [88] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1995**.
- [89] A. V. Kel'in, V. Gevorgyan, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 95.
- [90] J. A. Marshall, E. D. Robinson, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3450.
- [91] J. A. Marshall, G. S. Bartley, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7169.
- [92] T. Dubuffet, C. Bidon, P. Martinet, R. Sauvêtre, J. F. Normant, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *393*, 161.
- [93] E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861.

- [94] L. Kürti, B. Czakó, E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *Strategic applications of named reactions in organic synthesis. Background and detailed mechanisms*, Elsevier, Amsterdam, **2019**.
- [95] F. Chen, Y. Zhang, L. Yu, S. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 2022.
- [96] C. Middel, *Masterarbeit*, Philipps-Universität Marburg, **2018**.
- [97] a) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512; b) T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, F. Shao, *Nat. Protoc.* **2007**, 2, 2451.
- [98] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974.
- [99] V. S. Martin, S. S. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6237.
- [100] A. Lattanzi, N. E. Leadbeater, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1519.
- [101] A. B. Charette, H. Lebel, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2966.
- [102] J. F. Fournier, S. Mathieu, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13140.
- [103] J. Furukawa, N. Kawabata, J. Nishimura, *Tetrahedron* **1968**, 24, 53.
- [104] L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 597.
- [105] J. S. Arnold, Q. Zhang, H. M. Nguyen, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 4925.
- [106] P. V. Ramachandran, T. E. Burghardt, M. V. R. Reddy, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2329.
- [107] X. Y. Jiang, L. Chu, R.-W. Wang, F.-L. Qing, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6853.
- [108] A. Kim, J. H. Hong, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, 25, 221.
- [109] R. A. Altman, K. K. Sharma, L. G. Rajewski, P. C. Toren, M. J. Baltezor, M. Pal, S. N. Karad, *ACS chemical neuroscience* **2018**, 9, 1735.
- [110] C. Pierry, S. Couve-Bonnaire, L. Guilhaudis, C. Neveu, A. Marotte, B. Lefranc, D. Cahard, I. Ségalas-Milazzo, J. Leprince, X. Pannecoucke, *Chembiochem : a European journal of chemical biology* **2013**, 14, 1620.
- [111] J.-F. Nadon, K. Rochon, S. Grastilleur, G. Langlois, T. T. H. Dao, V. Blais, B. Guérin, L. Gendron, Y. L. Dory, *ACS chemical neuroscience* **2017**, 8, 40.

- [112] J. J. Urban, B. G. Tillman, W. A. Cronin, *The journal of physical chemistry. A* **2006**, *110*, 11120.
- [113] Y. Ito, H. Imai, K. Segoe, T. Saegusa, *Chem. Lett.* **1984**, *13*, 937.
- [114] T. Hiyama, M. Inoue, *Synthesis* **1986**, *1986*, 689.
- [115] P. Vicennati, P. G. Cozzi, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 2248.
- [116] J.-C. Fiaud, L. Aribi-Zouioueche, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 390.
- [117] Y. Tsuji, N. Yamada, S. Tanaka, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 16.
- [118] N. Maezaki, Y. Hirose, T. Tanaka, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2177.
- [119] B. M. Trost, H. C. Shen, L. Dong, J.-P. Surivet, C. Sylvain, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11966.
- [120] V. Ivasyshyn, H. Smit, R. C. Chiechi, *ACS Omega* **2019**, *4*, 14140.
- [121] B. M. Trost, K. Lehr, D. J. Michaelis, J. Xu, A. K. Buckl, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8915.
- [122] M. J. Niphakis, B. J. Turunen, G. I. Georg, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6793.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre, dass eine Promotion noch an keiner anderen Hochschule als der Philipps-Universität Marburg, Fachbereich Chemie, versucht wurde.

Ich versichere, dass ich meine vorgelegte Dissertation

„Synthese und Reaktivität fluorierter Allyalkohole“

selbst und ohne fremde Hilfe verfasst, nicht andere als die in ihr angegebenen Quellen oder Hilfsmittel benutzt, alle vollständig oder sinngemäß übernommenen Zitate als solche gekennzeichnet, sowie die Dissertation in der vorliegenden oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen in- oder ausländischen Hochschule anlässlich eines Promotionsgesuchs oder zu anderen Prüfungszwecken eingereicht habe.

Ort/Datum

Unterschrift